

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
ANDREIA ARAUJO PORCHAT DE LEÃO

AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA, PERFIL ALIMENTAR E METABÓLICO DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

CURITIBA  
2018

ANDREIA ARAUJO PORCHAT DE LEÃO

AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA, PERFIL ALIMENTAR E METABÓLICO DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e Adolescente área de concentração: Endocrinologia Pediátrica, área específica Nutrição

Orientadora: Profa. Dra Suzana Nesi França

Co-orientadora: Profa. Dra Rosana Bento Radominski

CURITIBA

2018

L437 Leão, Andreia Araujo Porchat de  
Avaliação da massa óssea, perfil alimentar e metabólico de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 [recurso eletrônico] / Andreia Araujo Porchat de Leão -- Curitiba, 2018.

Dissertação (mestrado) – Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suzana Nesi França

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rosana Bento Radominski

1. Diabetes *mellitus* tipo 1. 2. Densidade mineral óssea.  
3. Criança. 4. adolescente. I. França, Suzana Nesi. II. Radominski, Rosana Bento. III. Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WK810

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991

## *Termo de Aprovação*

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição a Mestranda,

***Andréia Araújo Porchat de Leão***

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

**“AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA, PERFIL ALIMENTAR E METABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica ***Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente***,

Área de Concentração: ***Endocrinologia Pediátrica***,

Área Específica: ***Nutrição***.

Curitiba, 01 de novembro de 2018

*Suzana Nesi França*  
***Professora Doutora Suzana Nesi França***

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências Saúde da Universidade Federal do Paraná-UFPR;  
Presidente da Banca Examinadora e Orientadora.

*Deise Regina Baptista*  
***Professora Doutora Deise Regina Baptista***

Professora Associada do Departamento de Nutrição do Setor de Ciências Saúde da UFPR; Primeira Examinadora.

*Julienne Ângela Ramires de Carvalho*  
***Professora Doutora Julienne Ângela Ramires de Carvalho***

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências Saúde da UFPR; Segunda Examinadora.

*Márcia Regina Messaggi Gomes Dias*  
***Professora Doutora Márcia Regina Messaggi Gomes Dias***

Professora Adjunta do Departamento de Nutrição do Setor de Ciências Saúde da UFPR; Suplente.

*Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva*  
***Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva***

Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR



## RESUMO

**Introdução:** A infância e a adolescência são períodos importantes para o desenvolvimento do esqueleto e aquisição da massa óssea que será mantida na vida adulta. O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) pode estar associado à menor formação óssea e pior qualidade óssea, entretanto os fatores envolvidos nestas alterações na massa óssea ainda não estão bem elucidados. **Objetivos:** Avaliar a massa óssea de crianças e adolescentes com e sem DM1 e correlacioná-la ao perfil alimentar, metabólico e de atividade física destes indivíduos. **Pacientes e Métodos:** Estudo observacional, analítico, transversal, com 34 crianças e adolescentes portadores de DM1 (GDM1) e 17 pares não diabéticos (GC). A densidade mineral óssea (DMO) de corpo total e de coluna foram mensuradas pelo método de absorciometria por dupla emissão de raios X. Por meio de registro alimentar de 5 dias, foi obtida a ingestão habitual de macronutrientes e cálcio. Níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c), cortisol, testosterona, estradiol, vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio, paratormônio (PTH), osteocalcina, fosfatase alcalina, telopeptídeo C-terminal (CTX), IGF-1, ureia, creatinina e perfil lipídico foram avaliados. O nível de atividade física foi obtido por meio do questionário de Bouchard. Foi aferido peso e mensurado a estatura e foram coletados dados sobre o histórico de fraturas e estágio puberal. **Resultados:** A amostra foi formada por 51 indivíduos com idade de  $13,1 \pm 1,9$  anos no GDM1 e de  $12,9 \pm 2,5$  anos no GC ( $p=0,70$ ). No GDM1, 76% eram púberes enquanto no GC 88% eram púberes ( $p=0,46$ ). O tempo de doença no GDM1 foi em mediana de 5,2, variando entre 1,1 e 13,9 anos. Em média, os dois grupos apresentaram consumo inadequado de macronutrientes e somente 9% dos indivíduos do GDM1 e 12% do GC apresentaram ingestão adequada de cálcio ( $p=1,00$ ). O GDM1 apresentou alto índice de sedentarismo (88%) e a maior parte da população deste grupo estava eutrófica (74%), enquanto no GC 29% apresentou sobrepeso e 24% obesidade. No GDM1 91% dos pacientes apresentaram controle metabólico inadequado (média de HbA1c de  $9,77\% \pm 1,5$ ) e 18% níveis de vitamina D menores que 30 ng/ml. Todos os indivíduos apresentaram escore-z da DMO de corpo total e coluna normais, exceto 2 indivíduos com DM1 que apresentaram baixa DMO de coluna para a idade. Apesar da adequada massa óssea, em comparação à população sem a doença, o GDM1 apresentou menor escore-z da DMO de corpo total ( $p<0,001$ ) e níveis séricos de osteocalcina, CTX, cálcio, fósforo e magnésio significativamente menores. **Conclusões:** As crianças e adolescentes com DM1 apresentaram adequada massa óssea para a idade, porém menor que o GC. A alteração na massa óssea do GDM1 foi influenciada pelo escore-z do IMC, estágio puberal, tempo de doença, consumo de cálcio e nível de atividade física. O controle glicêmico e os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo não apresentaram correlação com a alteração na massa óssea do GDM1. Portanto, é importante proporcionar condições favoráveis para o ganho de massa adequada como: controle glicêmico, vitamina D sérica adequada, adequado consumo energético e de cálcio e prática regular de atividade física.

Palavras chaves: Diabetes *Mellitus* tipo 1, densidade mineral óssea, infância, adolescência.

## ABSTRACT

**Introduction:** Childhood and adolescence are important periods for the development of the skeleton and bone mass acquisition which will be maintained along adult life. Type 1 Diabetes *Mellitus* (DM1), may cause less bone formation and poor bone quality. However, the factors involved in these issues are still not well understood.

**Objectives:** To evaluate bone mineral density of children and adolescents with and without DM1 and correlate it to their nutritional, metabolic and physical activity profile.

**Patients and Methods:** An observational, analytical, cross-sectional study with 34 children and adolescents with DM1 (GDM1) and 17 non-diabetic pairs (CG). Bone mineral density (BMD) of the total body and lumbar spine were measured by the X-ray absorptiometry method. The usual dietary intake of macronutrients and calcium was obtained through a 5-day dietary record. Serum levels of glycated hemoglobin (HbA1c), cortisol, testosterone, estradiol, vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, PTH, osteocalcin, alkaline phosphatase, C-terminal telopeptide (CTX), IGF-1, urea, creatinine and lipid profile were evaluated. The level of physical activity was obtained through Bouchard questionnaire. Weight and height were measured and data on the history of fractures and pubertal stage were collected. **Results:** The group consisted of 51 individuals aged  $13.1 \pm 1.9$  years old in GDM1 and  $12.9 \pm 2.5$  years old in GC ( $p=0,70$ ). In GDM1, 76% were pubescent while in GC 88% were pubescent ( $p=0,46$ ). The time since the disease was diagnosed in GDM1 was in the median of 5.2, varying between 1.1 and 13.9 years. In average, both groups had inadequate intake of macronutrient and only 9% of GDM1 and 12% of CG presented adequate calcium intake. GDM1 presented highly sedentary lifestyle (88%) and most of the individuals from this group were eutrophic (74%), whereas in CG 29% were overweight and 24% obese. In GDM1, 91% of the patients had inadequate metabolic control (average HbA1c of  $9.77\% \pm 1,5$ ) and 18% had vitamin D levels below 30 ng/ml. All individuals had normal BMD z-score of total body and lumbar spine, except for 2 individuals with DM1 who presented low BMD of lumbar spine for their ages. Despite adequate bone mass, in comparison to the population without the disease, GDM1 presented lower bone mass ( $p<0,001$ ) and lower serum levels of osteocalcin, CTX, calcium, phosphorus and magnesium. **Conclusions:** Children and adolescents with DM1 presented adequate bone mass for their age, but presented lower bone mass than the GC. The change in bone mass of GDM1 was influenced by the BMI z-score, pubertal stage, time of disease, calcium consumption and physical activity level. Glycemic control and biochemical markers of bone metabolism were not correlated with changes in bone mass of GDM1. Therefore, it is important to ensure favorable conditions for adequate bone mass gain, such as: glycemic control, adequate serum vitamin D, adequate energy and calcium intake, and regular practice of physical activity.

**Keywords:** Diabetes *Mellitus* type 1, bone mineral density, childhood and adolescence.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Profa. Dra. Suzana Nesi França, uma referência de profissional e que acreditou na minha capacidade para o desenvolvimento dessa pesquisa, agradeço pelos conhecimentos compartilhados e, principalmente, por não minimizar esforços, me auxiliando a contornar todos os percalços encontrados durante o processo.

À minha coorientadora Profa. Dra Rosana Radominski, agradeço pelo auxílio no desenvolvimento da pesquisa e por disponibilizar o aparelho de seu consultório para realização do exame de Densidade Mineral Óssea dos participantes da pesquisa.

À Profa Dra Marcia Messagi Dias, agradeço pela sua generosidade, disponibilidade e auxílio no desenvolvimento da pesquisa e por todo conhecimento compartilhado sobre nutrição.

À Equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: médicos (as), equipe de enfermagem, administrativos, auxiliares de serviços gerais, que cada qual da sua forma contribuiu para tornar a realização deste trabalho possível. Em especial à Neusa, Vera e Marli, que não pouparam esforços para solicitar exames e me incentivaram durante a coleta de dados.

Aos meus colegas de grupo de estudos e projeto: Valderi, Prof. Dr. Mascarenhas, Juliana e, especialmente, Camilla, companheira de trabalho que colaborou em todas as etapas da pesquisa e esteve presente em todos os momentos, compartilhando receios e conquistas.

A todos(as) os(as) médicos(as) residentes da UEP, pelo auxílio na coleta dos dados da pesquisa.

Aos pacientes e familiares envolvidos na pesquisa, sem os quais o estudo não seria possível.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da pesquisa e recursos conforme Processo 487557/2013-1.

À Profa. Dra. Mônica Nunes Lima Cat, vice coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelos conhecimentos compartilhados durante as aulas de metodologia e bioestatística e pela ajuda com a estatística deste trabalho.

À Profa. Dra. Julienne Ângela Ramires Carvalho e à Profa. Dra. Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva, pelas contribuições na qualificação do trabalho.

Agradeço ainda a todos os familiares e amigos que apoiaram e incentivaram a realização deste trabalho, especialmente à minha mãe e meu noivo, pela compreensão e paciência durante toda a pesquisa.

## LISTA DE SIGLAS

AGEs	- <i>Advanced glycation end products</i> (Produtos finais de glicação avançada)
CTX	- <i>C terminal telopeptide</i> (Telopectídeo C-terminal)
CGM	- <i>Continuous glucose monitoring</i> (Monitor contínuo de glicose)
CNPq	- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	- <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	- <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DMO	-Densidade mineral óssea
DXA	- <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (Absorciometria de raios X de dupla energia)
DRIs	- <i>Dietary Reference Intakes</i> (Ingestão diária recomendada)
FGM	- <i>Flash glucose monitoring</i> (Sistema flash de monitoramento da glicose)
GH	- <i>Growth hormone</i> (Hormônio do crescimento)
GC	-Grupo controle
GDM1	-Grupo com <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
HbA1c	-Hemoglobina glicada
CHC/UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)

IOF        -*International Osteoporosis Foundation* (Fundação Internacional de Osteoporose)

IGF        -*Insulin-like growth factor* (Fator de crescimento semelhante à insulina)

IGF-1      -*Insulin-like growth factor-1* (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

IMC        -Índice de massa corpórea

NHLBI     -*National Heart, Lung and Blood Institute* (Instituto Nacional do coração, Pulmão e Sangue)

ISPAD      -*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência)

M-CSF      -*Macrophage colony-stimulating factor* (Fator estimulador de colônias de macrófagos)

OMS        -Organização Mundial da Saúde

OPG        - *Osteoprotegerin* (Osteoprotegerina)

PTH        -*Parathyroid hormone* (Paratormônio)

RANK      -*Receptor activator for nuclear factor kappa-B* (Receptor ativador de fator nuclear kappa B)

RANKL     - *Receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand* (Receptor ativador de fator nuclear kappa B ligante)

SBEM      -Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBPCML    -Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - METAS DE CONTROLE METABÓLICO DE ACORDO COM A <i>INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES</i> ....	23
QUADRO 2 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1.....	25
QUADRO 3 - CLASSIFICAÇÃO DO ESCORE-Z DE ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA E ESTATURA PARA IDADE.....	54
QUADRO 4 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E PARA POPULAÇÃO EM GERAL.....	55
QUADRO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA, MÉTODO DE ANÁLISE E FONTE DE REFERÊNCIA DOS EXAMES REALIZADOS.....	57
QUADRO 6 - VALORES DE REFERÊNCIA PARA DISLIPIDEMIA.....	58

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	63
TABELA 2 - CONSUMO ENERGÉTICO, DE MACRONUTRIENTES E DE MICRONUTRIENTES - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR .....	65
TABELA 3 - ADEQUAÇÃO DO CONSUMO ENERGÉTICO TOTAL DOS PARTICIPANTES DE ACORDO COM A NECESSIDADE ENERGÉTICA DIÁRIA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	66
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO ADEQUAÇÃO DO CONSUMO DE MACRONUTRIENTES - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR..	66
TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	67
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO ADEQUAÇÃO DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	68
TABELA 7 - PERFIL LIPÍDICO - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	69
TABELA 8 - DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA E CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	71



## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - ESTÁDIO PUBERAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC - UFPR.....	63
GRÁFICO 2 - ESTADO NUTRICIONAL SEGUNDO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA PARA IDADE - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC - UFPR	64
GRÁFICO 3 - NÍVEL DE VITAMINA D SÉRICA GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	69
GRÁFICO 4 - NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR.....	70
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA /CHC-UFPR.....	72
GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA /CHC-UFPR.....	73
GRÁFICO 7 - MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DO CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA /CHC-UFPR.....	74
GRÁFICO 8 - MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA /CHC-UFPR.....	75
GRÁFICO 9 - MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA DE ACORDO COM O ESTÁDIO PUBERAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE - UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA /CHC-UFPR.....	76

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	16
1.1 OBJETIVOS .....	1818
1.1.1 Objetivo geral .....	188
1.1.2 Objetivos específicos .....	18
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	19
2.1 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 .....	19
2.1.1 Monitorização glicêmica e metas glicêmicas .....	221
2.1.2 Terapia Nutricional .....	23
2.1.2.1 Balanço Energético e de Nutrientes .....	255
2.1.3 Atividade Física .....	277
2.1.4 Complicações crônicas e condições associadas ao DM1 .....	30
2.1.4.1 Crescimento e outras condições associadas .....	30
2.1.4.2 Saúde óssea .....	30
2.2 TECIDO ÓSSEO .....	31
2.2.1 Estrutura e função óssea .....	32
2.2.2 Reguladores do remodelamento ósseo .....	36
2.3 INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SOBRE A FORMAÇÃO ÓSSEA .....	38
2.4 FORMAÇÃO ÓSSEA E ATIVIDADE FÍSICA .....	43
2.5 METABOLISMO OSSEO E DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 .....	44
2.5. 1 Osteoblastos e o DM1 .....	45
2.5.2 Osteócitos e o DM1 .....	46
2.5.3. Osteoclastos e o DM1 .....	46
2.5.4 Matriz óssea e o DM1 .....	47
2.5.5 Massa óssea e o DM1 .....	47
2.5.6 Geometria óssea e o DM1 .....	48
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	50

3.1 TIPO DE ESTUDO .....	50
3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO .....	50
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	50
3.4 POPULAÇÃO FONTE.....	50
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	51
3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	51
3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	51
3.8 AMOSTRA.....	51
3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	52
3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO .....	53
3.10.1 Avaliações clínicas e antropométricas .....	53
3.10.2 Análises laboratoriais .....	56
3.10.3 Exames de Imagem e Densitometria Óssea.....	59
3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS .....	59
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	60
3.13 ÉTICA EM PESQUISA.....	60
3.14 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA.....	61
3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA .....	61
4 RESULTADOS .....	62
4. 1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO COM DIABETES <i>MELLITUS</i> E GRUPO CONTROLE .....	62
4. 2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NOS PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1 E GRUPO CONTROLE .....	70
5 DISCUSSÃO .....	78
6 CONCLUSÕES .....	86
ANEXOS .....	84
REFERÊNCIAS.....	101
PRODUÇÃO ACADÊMICA .....	111

## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambos. A insulina é um hormônio essencial produzido pelo pâncreas, sendo responsável pelo transporte de glicose da corrente sanguínea para as células, onde é convertida em energia (Craig *et al.*, 2014; IDF, 2017).

A maior parte dos casos de diabetes pode ser classificada em duas categorias: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), que é caracterizada por deficiência absoluta de secreção de insulina, e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), que resulta de uma combinação de resistência à ação da insulina e inadequada secreção de insulina. Além destas formas, há o DM gestacional e outros tipos específicos de DM (Craig *et al.*, 2014).

O DM2 é o tipo mais frequente nos adultos, correspondendo a cerca de 90% dos casos da doença, enquanto o DM1 representa por volta de 5 a 10 % dos casos, porém sua incidência vem aumentando ao longo do tempo (IDF, 2017).

O DM1 pode se desenvolver em qualquer idade, no entanto, ocorre com maior frequência em crianças e adolescentes. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), o crescimento da doença é de cerca 3% ao ano, aumento esse que ocorre especialmente em crianças e adolescentes menores que 15 anos. Aproximadamente cerca de 132 mil novos casos de DM1 são diagnosticados anualmente em indivíduos menores que 20 anos e estima-se que 1,1 milhões pessoas com idade menor que 20 anos apresentem DM1 no mundo (IDF, 2017).

Apesar da menor ocorrência, o DM1 requer grande atenção tendo em vista que na deficiência absoluta de insulina faz-se necessário sua aplicação e monitoramento glicêmico por diversas vezes ao dia para evitar complicações agudas e crônicas da doença (Craig *et al.*, 2014; IDF, 2017; SBD 2017).

Dentre as complicações do DM1, a hiperglicemia, se não controlada, pode causar danos a vários órgãos em longo prazo. Tradicionalmente as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares que resultam no desenvolvimento de doença coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, neuropatia, nefropatia e retinopatia. No entanto, esta doença tem sido associado a também a diferentes complicações no sistema

musculoesquelético, sistema digestório, na função cognitiva e saúde mental (IDF, 2017; SBD, 2017).

O DM1 ainda pode promover alterações no metabolismo ósseo, que levam a uma menor formação óssea e uma pior qualidade óssea, gerando maior risco de osteoporose e fraturas (Kordonouri *et al.*, 2014; Loureiro *et al.*, 2014).

A infância e a adolescência são períodos críticos para o desenvolvimento do esqueleto, pois é durante estes períodos que se alcança o pico de massa óssea, que é mantido até a quinta década de vida por meio da ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D, pela prática de exercício físico entre outros fatores. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, sendo que nas mulheres esta perda se acentua após a menopausa (Vargas *et al.*, 2003; Brasil, 2014; Golden e Abrams, 2014).

As fraturas osteoporóticas são uma epidemia mundial que resultam em grave morbidade, incapacidade, redução da qualidade de vida e mortalidade. Segundo a Fundação Internacional da Osteoporose, cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil são escassos dados sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. No entanto, o Ministério da Saúde estima que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões em 1980 para 15 milhões em 2000 (Kanis *et al.*, 2013; Brasil, 2014; Cauley *et al.*, 2014).

Neste contexto, o presente trabalho visa avaliar a massa óssea de crianças e adolescentes com e sem DM1 e correlacioná-la ao perfil alimentar e metabólico, para identificar fatores que possam estar envolvidos no risco de desenvolvimento de osteoporose e fraturas na população com DM1.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a massa óssea de crianças e adolescentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 e correlacioná-la com o perfil alimentar e metabólico.

### 1.1.2 Objetivos específicos

Avaliar a densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 e comparar com crianças e adolescente não diabéticos.

Correlacionar a densidade mineral óssea com o consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes relacionados à formação óssea.

Correlacionar a densidade mineral óssea com parâmetros bioquímicos relacionados ao DM1

Correlacionar a densidade mineral óssea com parâmetros bioquímicos relacionados ao osteometabolismo.

Correlacionar a densidade mineral óssea com o nível de atividade física.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

O termo *Diabetes Mellitus* (DM) compreende um distúrbio metabólico complexo caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o DM em quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM (Craig *et al.*, 2014; SBD 2017; Riddle *et al.*, 2018).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), aproximadamente 452 milhões de pessoas no mundo são portadoras de diabetes, estima-se que 90% destes apresentam DM2 e 5-10% apresentam DM1. Apesar do DM1 ser menos comum, sua incidência vem crescendo em torno de 3% ao ano, especialmente na faixa etária de até 5 anos. No Brasil há cerca de 88.300 crianças e adolescentes com DM1 e aproximadamente 9.600 casos são diagnosticados anualmente, o que torna o país o terceiro no mundo em quantidade de novos casos de DM1 por ano, ficando abaixo somente dos Estados Unidos e Índia (IDF, 2017).

O DM1 é caracterizado por uma destruição autoimune das células beta pancreáticas, resultando em incapacidade progressiva de produção de insulina. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, acredita-se que o DM1 se desenvolva quando gatilhos estimulam uma reação autoimune contra células beta pancreáticas em um indivíduo geneticamente suscetível. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal (Cooke e Plotnick, 2008; SBD, 2017; Riddle *et al.*, 2018).

A destruição das células beta pancreáticas se inicia no decurso de vários meses ou até mesmo anos antes do desenvolvimento do diabetes propriamente dito. Acredita-se que mais de 80% das células beta já estão destruídas quando a doença se manifesta (Cooke e Plotnick 2008).

À medida que a destruição das células beta progride, a insulina produzida se torna insuficiente para manter a homeostase da glicose e dos lipídios. Quando as concentrações de glicose sanguínea aumentam acima de 180mg/dl, ocorre a glicosúria, levando à uma diurese osmótica que causa poliúria e esta, por sua vez,

estimula a polidipsia para manter o volume adequado de sangue circulante (Cooke e Plotnick, 2008; Craig *et al.*, 2014).

O aumento da deficiência de insulina promove aumento da lipólise (quebra de gordura em ácidos graxos), bem como degradação de proteínas para suprir de forma alternativa a necessidade energética do organismo. Estes processos, juntamente com a glicosúria, resultam em hiperfagia e perda de peso. A profunda deficiência de insulina causa o estado de cetoacidose, que é caracterizado pela marcada hiperglicemia, desidratação e presença de cetonas no plasma e na urina (Cooke e Plotnick, 2008; Craig *et al.*, 2014).

O diagnóstico de DM1 geralmente é feito quando o indivíduo apresenta sintomas que sugerem a doença, somado à confirmação por meio de testes laboratoriais. Os sintomas clássicos do diabetes são polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso. Ressurgimento da enurese noturna e necessidade de sair durante a aula na escola para usar o banheiro são queixas que sugerem poliúria. Os sintomas do diabetes ocorrem normalmente por menos de um mês, embora em alguns casos possam estar presentes por vários meses (Cooke e Plotnick, 2008; Riddle *et al.*, 2018).

Outra forma clássica de diagnóstico é mediante ocorrência de cetoacidose, que tem início abrupto e é caracterizada por náuseas, vômitos e desidratação. A incidência de cetoacidose no diagnóstico varia de 20 a 70% nas diferentes regiões do mundo. Esta é uma condição grave que se não tratada pode evoluir ao óbito (Cooke e Plotnick, 2008; Riddle *et al.*, 2018).

Os critérios laboratoriais para diagnóstico do DM1 são:

- sintomas clássicos com glicemia avaliada ao acaso acima de 200 mg/dL.
- glicemia de jejum acima de 126 mg/dL.
- glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose acima de 200 mg/dL.
- hemoglobina glicada (HbA1c) > 6,5% (Craig *et al.*, 2014; Riddle *et al.*, 2018, SDB 2017).

A insulina é a base do tratamento para os portadores de DM1. O estudo prospectivo *Diabetes Control and Complications Trial* demonstrou que o tratamento intensivo do DM1 com três ou mais doses diárias de insulina (de diferentes tipos de



ação) ou com sistema de infusão contínua de insulina é eficaz na redução das complicações crônicas decorrentes do controle glicêmico inadequado (SBD, 2017).

O objetivo do tratamento insulínico é manter um bom controle metabólico, postergando complicações crônicas advindas de controle inadequado e evitando hipoglicemias, hiperglicemias e cetoacidose (Cooke e Plotnick, 2008; Riddle *et al.*, 2018).

A dose diária ideal depende da idade, peso corporal, estágio puberal, duração e fase do diabetes, estado do local de aplicação da insulina (presença de lipodistrofias), ingestão de alimentos, automonitoramento, HbA1c, rotina diária, duração e intensidade da atividade física, bem como intercorrências (infecções e dias de doença) (SBD, 2017).

Diferentes esquemas terapêuticos podem ser utilizados no tratamento de indivíduos com DM1. Com o intuito de se aproximar do funcionamento fisiológico do pâncreas, a insulinoterapia ideal é aquela que associa em torno de 40-50% de insulina basal e 50-60% de insulina de ação rápida ou ultrarrápida, que deve ser aplicada de acordo com a necessidade de correção da hiperglicemia pré-prandial e a quantidade de carboidratos a ser ingerida em cada refeição (Riddle *et al.*, 2018).

A insulinoterapia em esquema intensivo, seja com múltiplas aplicações de insulina ao dia, seja com sistema de infusão contínuo de insulina, constitui a terapêutica essencial e deve ser aliada à terapia nutricional, automonitorização e prática regular e planejada de atividade física (SBD, 2017).

### 2.1.1 Monitorização glicêmica e metas glicêmicas

O controle da glicemia reduz de forma significativa as complicações do DM. Assim, métodos que avaliam a frequência e a magnitude das hiperglicemias e das hipoglicemias são essenciais no acompanhamento do DM, visando ajustes no tratamento (SBD, 2017).

O desenvolvimento do automonitoramento da glicemia capilar revolucionou o manejo do DM. Esse método é bastante útil na avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, permitindo que os próprios pacientes identifiquem a glicemia capilar em diversos momentos do dia, entendam os determinantes de sua glicemia ao correlacionar os resultados glicêmicos em tempo

real com a ingestão de alimentos ou com a prática de atividade física e corrijam rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia (SBD, 2017).

A automonitoração por meio da glicemia capilar é realizada pelo paciente ou cuidador e consiste na medição da glicemia capilar por meio do glicosímetro, utilizando uma gota de sangue em contato com fita reagente. Esta determinação deve ser realizada no mínimo quatro a seis vezes por dia, todavia a frequência das medições pode mudar de acordo com a condição de saúde e controle metabólico do paciente (Riddle *et al.*, 2018).

A monitorização também pode ser realizada por meio de monitores contínuos de glicose (CGM), que realizam a medição contínua de glicose no líquido intersticial (tem uma boa correlação com a glicose plasmática) e fornecem medidas frequentes, bem como direção e magnitude das tendências de glicemia (SBD, 2017).

O CGM mostra uma imagem contínua da atividade da glicose, não apenas imagens instantâneas como nas medidas capilares. As leituras contínuas permitem um melhor controle da doença mediante uma intervenção em tempo real para reduzir a frequência e a intensidade dos episódios hipoglicêmicos ou hiperglicêmicos (SBD, 2017).

No ano de 2016 foi lançado no mercado brasileiro o sistema *flash*. Trata-se de um sensor de glicose que não necessita de calibração e dura 14 dias. Para a leitura da glicemia, o paciente deve “escanear” ou passar o leitor por cima do sensor inserido no braço (SBD, 2017).

A avaliação do controle glicêmico a longo prazo por meio da HbA1c é o melhor parâmetro preditor de complicações crônicas, pois reflete os níveis glicêmicos dos últimos três a quatro meses, sofre menor variabilidade do dia a dia e independe do estado de jejum. Tal estimativa torna-se possível pelo fato de a glicose sanguínea ligar-se de maneira irreversível à hemoglobina durante o período de vida da hemácia. A porcentagem da hemoglobina que sofreu glicação será tanto maior quanto maior a concentração de glicose sanguínea. O alvo da HbA1c para qualquer criança ou adolescente com DM1 e idade inferior a 18 anos deve ser menor que 7,5%. Recomenda-se que a HbA1c seja realizada a cada três a quatro meses, com no mínimo duas medidas anuais (SBD, 2017).

Uma nova modalidade incorporada à avaliação do controle glicêmico é a identificação do tempo no alvo, que pode ser utilizado em pessoas que fazem uso do

CGM. Ele indica por quanto tempo, no período selecionado, o paciente permaneceu com as glicemias dentro da meta, em hipoglicemia e em hiperglicemia (SBD, 2017).

As metas glicêmicas são desenvolvidas para servirem como diretrizes (Quadro 1). No entanto, cada paciente deve ter seus alvos determinados individualmente com o objetivo de alcançar o maior tempo possível dentro das metas e evitar hipoglicemia (Rewers *et al.*, 2014).

QUADRO 1 - METAS DE CONTROLE METABÓLICO DE ACORDO COM A *INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES*

Glicemia (mg/dL)	Ótimo	Sub-ótimo	Risco
Jejum ou pré-prandial	70-145	>145	>162
Pós-prandial	90-180	180-250	>250
Ao deitar	120-180	<75 ou >162	< 80 ou >200
Na madrugada	80-162	<75 ou >162	<70 ou >200
HbA1c (%)	<7,5	7,5-9,0	>9,0

Fonte: Rewers *et al.* (2014)

### 2.1.2 Terapia Nutricional

A terapia nutricional tem um papel de grande importância no controle metabólico do indivíduo com DM1, objetivando fornecer energia de forma adequada para promover o crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes, mantendo bom estado nutricional e prevenindo complicações em curto e longo prazo (Smart *et al.*, 2014; SBD, 2017).

Evidências científicas demonstram que a intervenção nutricional tem impacto significativo na redução da HbA1c no DM1 e reduz o risco de complicações cardiovasculares (SBD, 2017).

O acompanhamento nutricional desde o início do tratamento é fundamental para alcançar mudança de hábitos e adesão. Em um estudo multicêntrico realizado em 20 cidades brasileiras foi avaliada a relação entre a adesão ao tratamento dietético e o controle glicêmico de pessoas com DM1. O grupo de pacientes que relatou maior adesão ao tratamento dietético foi o grupo com maior número de consultas com nutricionistas por ano e que apresentou menor índice de massa

corpórea (IMC), HbA1c, triglicerídeos, colesterol e pressão arterial (Davison *et al.*, 2014; Nansel *et al.*, 2015).

As recomendações dietéticas para o DM1 baseiam-se nas recomendações de alimentação saudável para a população em geral e devem ser adaptadas às necessidades individuais, à cultura, tradições e nível socioeconômico de cada pessoa (Smart *et al.*, 2014).

O nutricionista deve planejar e aconselhar sobre o conteúdo e o momento das refeições no contexto e circunstâncias de vida e perfis de ação da insulina utilizados pela criança. É importante que toda a família esteja envolvida no processo de mudança (Smart *et al.*, 2014; Nansel *et al.*, 2015; Riddle *et al.*, 2018).

Muitas vezes os portadores de DM1 e suas famílias podem ter concepções erradas sobre o que constitui uma dieta saudável para o controle do diabetes. Frequentemente eles descrevem corretamente as práticas alimentares saudáveis em relação ao consumo de frutas, verduras e alimentos com baixo teor de gordura, porém caracterizam os alimentos com baixo teor de carboidrato tais como queijos e carnes em geral (os quais são ricos em gorduras totais, colesterol e gordura saturada) como alimentos livres para o consumo e como boas escolhas para o controle da doença (Rovner e Nansel, 2009).

Deste modo, adquirir novos hábitos e seguir uma dieta específica por longos períodos é um desafio. Para ser eficaz, o nutricionista precisa desenvolver um relacionamento consistente, de confiança e de apoio com as famílias e também ter objetivos claramente acordados com os outros profissionais da equipe (Smart *et al.*, 2014; Nansel *et al.*, 2015; Riddle *et al.*, 2018).

Os principais objetivos da terapia nutricional no DM1 são:

- promover equilíbrio entre consumo energético, necessidade energética, gasto de energia e os perfis de ação da insulina para atingir o controle glicêmico ideal.
- promover o consumo de energia suficiente e apropriado para um crescimento e desenvolvimento adequados.
- prevenir e tratar complicações agudas do diabetes, como hipoglicemia e hiperglicemia.
- reduzir o risco de complicações de longo prazo como as micro e macrovasculares.

- promover e manter a qualidade de vida, desenvolvendo uma relação de apoio para facilitar as mudanças necessárias e incentivar o comportamento alimentar adequado e hábitos saudáveis ao longo da vida (Smart *et al.*, 2014).

### 2.1.2.1 Balanço Energético e de Nutrientes

O consumo de energia varia de acordo com a idade, crescimento, nível de atividade física e outros fatores ambientais, como o tipo e a disponibilidade de alimentos. O consumo energético deve ser suficiente para alcançar o peso ideal e promover o crescimento adequado e deve ser sempre ajustado às mudanças de apetite e terapia insulínica (SBD, 2017).

A ingestão dietética em pacientes com DM1 segue recomendações semelhantes àsquelas definidas para a população geral (Quadro 2).

QUADRO 2 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Macronutriente	Ingestão diária recomendada
Carboidrato	50-55%
Sacarose	< 10%
Gordura total	25-35%
Gordura saturada e gordura trans	< 10%
Gordura poli-insaturada	<10 %
Gordura monoinsaturada	10 - 20 %
Proteína	15 - 20 %
Fibra	Menores de 1 ano - indeterminado >1 ano - 14g/1000 kcal ou > 2 anos: idade + 5 = total de gramas de fibra

Fonte: Smart *et al.* (2014)

Já é bem fundamentado que não se deve restringir o carboidrato da alimentação de crianças e adolescentes com DM1, pois tal restrição pode resultar em prejuízos para o crescimento. Além disso, estudos mostram que à medida que a ingestão de carboidratos diminui, os indivíduos tendem a consumir mais gordura saturada, portanto, o que deve ser priorizado é o consumo de boas fontes de

carboidratos como pães integrais e cereais, leguminosas (ervilha, feijões e lentilhas), frutas, verduras e laticínios com baixo teor de gordura (Smart *et al.*, 2014).

As fibras presentes nos alimentos atuam de diversas maneiras no controle do diabetes e o seu consumo está relacionado a um menor valor de hemoglobina glicada. As fibras são classificadas em solúveis e insolúveis, sendo que as solúveis apresentam efeitos benéficos na glicemia e no metabolismo dos lipídios, enquanto as insolúveis agem contribuindo para a saciedade e para o controle de peso. Além disso, ambas atuam na preservação da saúde intestinal (SBD, 2017).

A ingestão média de alimentos integrais e ricos em fibras costuma ser baixa. Pesquisas sugerem que os portadores de DM1 e seus familiares podem não reconhecer o consumo desses alimentos como potencialmente benéficos para o tratamento da doença (Nansel, Lipsky e Liu, 2016).

Sacarose e alimentos contendo sacarose não são proibidos para portadores de diabetes uma vez que não aumentam a glicemia mais do que outros carboidratos quando ingeridos em quantidades equivalentes. No entanto, devem ser consumidos no contexto de uma alimentação saudável, sendo balanceados com as doses de insulina e devem fornecer no máximo 5% da ingestão diária de energia. O consumo de sacarose em excesso está relacionado ao ganho de peso e o consumo de grandes quantidades de bebidas com açúcar torna difícil de estimar a quantidade de insulina necessária para corrigir o açúcar consumido, o que pode causar hiperglicemia (Smart *et al.*, 2014; SBD, 2017).

O consumo elevado de gordura aumenta o risco de sobrepeso e obesidade e a ingestão de grandes quantidades de gorduras saturadas e trans têm sido associada a um aumento do risco de doença cardiovascular. Além disso, pior controle glicêmico está relacionado com uma alimentação rica em gorduras, especialmente as saturadas e trans, e pobre em fibras. Estudos mostraram que crianças e adolescentes com diabetes consomem gordura total e gordura saturada acima das recomendações (Lodefalk e Aman, 2006; Katz *et al.*, 2014; Smart *et al.*, 2014; SBD, 2017).

Rovner e Nansel (2009) relataram maior consumo de gordura total e menor consumo de carboidratos por portadores de DM1. Delahanty *et al.* (2009) avaliaram 532 participantes do *Diabetes Control and Complications Trial* e verificaram que uma maior HbA1c estava associada com menor consumo de carboidratos e maior consumo de gordura total, saturada e monoinsaturada.

Esta relação também foi encontrada em um estudo longitudinal com 136 portadores de DM1 com idade entre 10 e 16 anos, onde foram avaliadas as alterações que a intervenção nutricional promovia no controle glicêmico. A avaliação foi realizada por meio da medida da hemoglobina glicada e diário alimentar de três dias, nos períodos de três, seis, nove, doze e dezoito meses após o início do acompanhamento. Observou-se, que valores menores de HbA1c estiveram associados com maior porcentagem de calorias advindas de carboidratos e menor consumo de proteína e de gordura insaturada. Estas associações foram encontradas em todos os períodos do acompanhamento (Nansel, Lipsky e Liu, 2016).

Visto isso, o principal objetivo da terapia nutricional em relação à ingestão de gorduras é diminuir a ingestão de gordura total, gordura saturada e ácidos graxos trans e aumentar a oferta de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (Smart *et al.*, 2014).

O consumo de proteína não deve ser limitado para portadores de DM1. Entretanto devem ser indicadas fontes de proteína animal com menor teor de gordura como carnes magras, peixes e produtos lácteos com baixo teor de gordura, além de fontes de proteína vegetal, como as leguminosas (Katz *et al.*, 2014; Smart *et al.*, 2014; SBD, 2017).

Pessoas com DM1 apresentam a mesma demanda de vitaminas e minerais que a população em geral. Recomenda-se que o planejamento dietético inclua a otimização das escolhas alimentares para atender às recomendações de todos os micronutrientes. Suplementação de alguns micronutrientes como, por exemplo, a vitamina D são recomendados para crianças em que os níveis estiverem baixos e devem seguir o mesmo plano de recomendação utilizado para pessoas sem diabetes (Smart *et al.*, 2014; SBD, 2017).

### 2.1.3 Atividade Física

A atividade física é um dos pilares do tratamento do diabetes. Qualquer atividade é muito benéfica e deve ser encorajada uma vez que o exercício físico promove melhora na ação da insulina, especialmente no músculo esquelético (Jessen, 2005; Robertson *et al.*, 2014).

Além disso, o exercício físico regular de moderada a vigorosa intensidade aumenta a massa muscular e a flexibilidade, melhora a densidade óssea, a aptidão cardiorrespiratória, a composição corporal, manutenção do peso corporal, redução da pressão arterial, o bem-estar psicológico e o desempenho escolar (Pivovarov *et al.*, 2015; Mascarenhas *et al.*, 2016).

Estudos demonstram a melhora no perfil lipídico após um período de no mínimo oito dias de exercício, além da redução na dose diária de insulina, melhora na sensibilidade à mesma e diminuição dos fatores de risco cardiovasculares. Por tudo isso é importante encontrar o equilíbrio metabólico de uma sessão de exercício para que esta possa tornar-se rotina, sem complicações, fazendo com que o indivíduo possa usufruir dos benefícios obtidos em longo prazo do exercício (Khawali, Andriolo e Ferreira, 2003; Robertson *et al.*, 2014).

Dados do estudo SEARCH demonstram que mais de 12% dos jovens com DM1 são obesos e outros 22% estão com sobrepeso. O exercício regular estruturado (aproximadamente 30 a 45 min por dia de atividades aeróbicas, anaeróbicas, alongamento e equilíbrio executadas três vezes na semana) foi responsável por diminuir o IMC e circunferência da cintura, com decréscimo dos níveis de hemoglobina glicada e requerimentos diários de insulina (Liu *et al.*, 2010).

Em sua última publicação a Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (ISPAD) recomenda que crianças e adolescentes com DM1 façam pelo menos 60 minutos de atividade física diariamente, sendo no mínimo 20 minutos de atividade vigorosa, para trazer benefícios à saúde e promover crescimento e desenvolvimento adequados (Robertson *et al.*, 2014). Estas recomendações foram reforçadas no último consenso publicado por Riddell *et al.* (2017)

Para maiores benefícios, deve-se minimizar o tempo gasto em atividade sedentária ao máximo de duas horas por dia. Um maior tempo de atividade sedentária está relacionado a elevados níveis de hemoglobina glicada (Galler *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2014).

Entretanto, vários estudos mostram que crianças e adolescente com DM1 são menos ativos que seus pares. Em um grande estudo germânico/austriaco, que envolveu 23.251 crianças e adolescentes entre três e 18 anos, observou-se que, aproximadamente 53% dos jovens com DM1 não atingiram a meta diária de exercício (Bohn *et al.*, 2015).



Esta realidade retratada em estudos internacionais não difere do cotidiano dos jovens brasileiros, de acordo com De Lima *et al.* (2017), que estudaram 154 crianças e adolescentes entre 10 e 15 anos (45 portadores de DM1 e 109 não diabéticos) atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR). Apenas 37,8% das crianças e adolescentes com DM1 alcançaram a recomendação diária de atividades físicas moderadas a intensas, enquanto no grupo de indivíduos sem DM1 81,7% alcançaram a recomendação.

Embora as diretrizes estimulem a prática de exercícios regulares por parte dos pacientes com DM1, existem inúmeras barreiras para a adoção de um estilo de vida mais ativo como: falta de tempo, baixa motivação, falta de energia, preferência por entretenimento sedentário (tempo de tela), fatores ambientais como clima e custos de acessibilidade, imagem corporal e autoestima, baixo nível de conhecimento sobre o manejo do diabetes e suas complicações durante o exercício e, finalmente, o medo da hipoglicemia (Galler *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2014).

O exercício promove um aumento da sensibilidade à insulina no organismo, proporcionando um aumento do risco de hipoglicemia por até 24 horas após a prática da atividade. Ao planejar ou praticar exercícios físicos, o paciente com DM1 precisa levar em conta algumas questões que podem modificar a dinâmica da sua glicemia como: o tipo, intensidade e duração do exercício, o período do dia em que o exercício foi executado e os valores de glicemia pré-exercício. Equacionar a dose de insulina com a ingestão de carboidratos para a prática é essencial para minimizar desequilíbrios metabólicos e a ocorrência de hipoglicemias (Miculis *et al.*, 2010; Francescato *et al.*, 2011; Riddell *et al.*, 2017).

Várias estratégias de ajuste de carboidratos e insulina podem ser usadas, como a redução da dose de insulina no *bolus* pré-exercício em 30-50% até 90 minutos antes do exercício aeróbico, consumo de carboidratos com alto índice glicêmico durante o esporte (30-60 g/h), ou consumo de carboidratos após o exercício anaeróbico (Riddell *et al.*, 2017).

Para crianças e adolescentes com DM1 é importante equilibrar os riscos da hipoglicemia induzida pela insulina com os riscos causados pelo mau controle glicêmico e baixos níveis de atividade física (Robertson *et al.*, 2014).

## 2.1.4 Complicações crônicas e condições associadas ao DM1

### 2.1.4.1 Crescimento e outras condições associadas

O monitoramento do crescimento e desenvolvimento físico é essencial nas crianças e adolescentes com DM1. Existem evidências de que pacientes com pior controle glicêmico apresentam uma diminuição na velocidade de crescimento, enquanto que aqueles com melhor controle glicêmico mantêm o crescimento adequado. Isto ocorre porque a insulina é um importante regulador do eixo hormônio do crescimento (GH)-fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). A secreção adequada de insulina e a manutenção de concentrações normais de insulina sérica são necessárias para manter níveis adequados de IGF e proteínas ligadoras de IGF, promovendo o crescimento esperado (Kordonouri *et al.*, 2014).

O tratamento com múltiplas doses de insulina, análogos da insulina e sistemas de infusão contínua de insulina levam a níveis mais fisiológicos de insulina, evitando as alterações no eixo GH-IGFs e repercussões na estatura final (Kordonouri *et al.*, 2014).

A maior parte dos portadores de DM1 apresenta autoanticorpos específicos para outros locais do organismo como as glândulas adrenais e tireoide, estes anticorpos os tornam propensos a diferentes distúrbios autoimunes, como Hipotireoidismo, Doença celíaca, doença de Addison, Vitiligo, Hepatite auto-imune, Anemia Perniciosa, entre outros (Kordonouri *et al.*, 2014; Riddle *et al.*, 2018).

### 2.1.4.2 Saúde óssea

O DM1 está associado ao aumento do risco de fratura e a longo prazo a osteoporose (Moyer-Mileur *et al.*, 2004; Kordonouri *et al.*, 2014).

A forma como o DM1 e a formação óssea se relacionam é complexa e ainda não é bem elucidada, podendo ser relacionada a vários fatores como idade no diagnóstico, duração da doença, controle glicêmico e terapia insulínica. As consequências são uma menor formação óssea e uma pior qualidade óssea (Moyer-Mileur *et al.*, 2004; Bechtold *et al.*, 2007; Saha *et al.*, 2009; Kordonouri *et al.*, 2014).

## 2.2 TECIDO ÓSSEO

Apesar de seu aspecto aparentemente inerte, os ossos são estruturas altamente dinâmicas onde durante toda a vida ocorre contínua reabsorção pelos osteoclastos e formação pelos osteoblastos. O remodelamento ósseo normal é necessário para a consolidação de fraturas e adaptação do esqueleto ao uso mecânico, bem como para manter as capacidades metabólicas como a homeostase do cálcio (Anderson, 2010; Judas *et al.*, 2012; Florencio-Silva *et al.*, 2015).

A massa óssea adulta é determinada por dois processos: aquisição de massa óssea, até atingir seu pico no início da vida adulta, e a subsequente perda óssea, após a maturidade. As alterações na massa óssea resultam de processos fisiológicos e fisiopatológicos no ciclo de remodelação óssea. Alterações nesses processos podem levar à fragilidade esquelética. Os períodos mais vulneráveis em mulheres são durante a adolescência e mais tarde na vida adulta, geralmente logo após a menopausa (idades entre 45 e 60 anos). Nos homens a adolescência também é um período importante para aquisição de adequada massa óssea. A perda óssea masculina é mais lenta mas também é determinada pela massa adquirida na adolescência, pelo pico de massa óssea e pela perda relacionada à idade (Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

O desequilíbrio na reabsorção e formação óssea resulta em várias doenças. Por exemplo, a reabsorção óssea excessiva sem a quantidade correspondente de osso formado contribui para a perda óssea e para o desenvolvimento de osteoporose, enquanto que o inverso pode promover a formação de ossos extremamente densos, resultando em osteopetrose. Assim, o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea é necessário e depende da ação de vários fatores locais e sistêmicos, incluindo hormônios, citocinas e estimulação biomecânica (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Osteopenia e osteoporose referem-se a dois estados patológicos caracterizados por diminuição da massa óssea. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), osteopenia caracteriza-se por uma densidade mineral óssea (DMO) situada entre -1 e -2 desvios padrão da média alcançada nos adultos jovens. A osteoporose, por outro lado, define-se como uma DMO inferior a -2 desvios padrão da média, sendo que a presença de fraturas ósseas por fragilidade caracterizaria a

osteoporose grave. Os termos osteopenia e osteoporose não se aplicam na faixa etária pediátrica, uma vez que ainda não foi atingido o pico de massa óssea (OMS, 2003; Vargas *et al.*, 2003; Schousboe *et al.*, 2013).

Estima-se que a osteoporose afete 200 milhões de mulheres mundialmente e cause mais de 8,9 milhões de fraturas por ano em todo o mundo. No Brasil de acordo com o Ministério da Saúde aproximadamente 10 milhões de brasileiros são afetados pela doença. O custo econômico mundial com osteoporose em 1998 foi de US\$ 34,8 bilhões e deverá subir para US\$ 131,5 bilhões até 2050 (Bringham; Demay; Kronenberg, 2016; SBEM, 2017).

A infância e a adolescência são períodos críticos para o desenvolvimento do esqueleto, pois é durante este período que se adquire grande parte do capital mineral do organismo e onde se observa o aumento mais significativo da massa óssea. O ganho de massa óssea é elevado durante os três primeiros anos de vida, após a primeira infância a DMO estabiliza e a aquisição volta a se elevar durante os últimos estágios da puberdade, que coincide com maior secreção do hormônio de crescimento, altos níveis séricos do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) e níveis crescentes de estradiol e testosterona. Além disso, ocorre uma maior absorção de cálcio, pelo aumento da atividade da vitamina D (Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

Após o término da puberdade, o aumento da DMO diminui progressivamente até a idade de 21-25 anos, neste momento ela estabiliza e o indivíduo alcança seu pico de massa óssea. Acredita-se que 60% da massa óssea final seja adquirida na puberdade (Abdalrahman *et al.*, 2015; Vargas *et al.*, 2003).

A DMO mantém-se constante até a 4ª-5ª década de vida, quando se inicia uma perda fisiológica gradual secundária ao avanço da idade, que nos indivíduos do sexo feminino associa-se à perda pré e pós-menopausa (Vargas *et al.*, 2003; Abdalrahman *et al.*, 2015).

### 2.2.1 Estrutura e função óssea

O osso é um tecido complexo que desempenha diversas funções no organismo humano, sua principal função é de manter a integridade estrutural do organismo permitindo a locomoção. Ademais, ele realiza o suporte e proteção dos

tecidos moles, armazenamento de cálcio, fosfato, outros minerais e medula óssea (Ralston 2013).

O tecido ósseo maduro é formado por dois tipos estruturais principais de osso, trabecular e cortical. O tecido ósseo cortical e o tecido ósseo trabecular possuem os mesmos elementos constitutivos quanto a células e matriz óssea tendo, no entanto, importantes diferenças estruturais e funcionais (Judas *et al.* 2012).

A superfície do osso cortical é densa e compacta, este osso é formado a partir de sistemas de Havers, que consistem em lamelas concêntricas, que formam camadas de tecido ósseo em torno de um canal central que contém vasos sanguíneos. O osso trabecular tem uma densidade menor e uma área de superfície maior que o osso cortical. O osso trabecular preenche o centro dos ossos longos, ossos chatos e vértebras e consiste em uma malha interconectada de trabéculas ósseas, separadas por espaços preenchidos com medula óssea. A distribuição do osso cortical e trabecular difere de acordo com as regiões do corpo (Judas *et al.*, 2012; Ralston, 2013).

O tecido ósseo é composto pela matriz óssea que é subdividida em matriz inorgânica e matriz orgânica e um grupo celular altamente ativo, constituído por duas linhas celulares: células da linha osteoblástica, responsáveis pelo processo de formação da matriz óssea e células da linha osteoclástica, relacionadas com a reabsorção óssea (Judas *et al.*, 2012; Ralston, 2013).

A matriz orgânica contém proteínas colágenas (90%), predominantemente colágeno tipo I, proteínas não colágenas como osteocalcina, osteonectina, osteopontina e fibronectina, proteínas morfogenéticas ósseas e fatores de crescimento (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

A matriz inorgânica consiste predominantemente de íons de fosfato e cálcio que se ligam sob a forma de cristais de hidroxiapatita. No entanto, quantidades significativas de bicarbonato, sódio, potássio, citrato, magnésio, zinco, bário e estrôncio também estão presentes. A matriz mineral forma uma malha tridimensional contínua, organizada em estruturas fibrilares acompanhando de perto a disposição e arranjo característico das fibras de colágeno. Nesta organização encontram-se ainda fortes ligações intercristais capazes de assegurar e manter a estrutura fibrilar mesmo depois de destruído o suporte proteico (Judas *et al.*, 2012).

A estrutura do osso é formada por proteínas colágenas que ficam dispostas em camadas com várias orientações, esta disposição desordenada promove o

aumento da força da matriz, e cria uma base molecular e estrutural como armação ou molde para a deposição do componente inorgânico da matriz. Essa estrutura ajuda a dar ao osso sua resistência à tração. Quando o osso é fraturado, essas ligações cruzadas são liberadas no fluido extracelular e suas concentrações podem ser medidas no sangue ou na urina, fornecendo marcadores bioquímicos de reabsorção óssea (Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Dentre as células responsáveis pela formação óssea, os osteoblastos derivam de células-tronco mesenquimais e os osteoclastos de células-tronco da medula óssea. O crescimento e a diferenciação destas células dependem de fatores de crescimento e citocinas produzidos por elas próprias e na medula óssea (Demartini *et al.*, 2007).

Osteoblastos são responsáveis não só pela formação da matriz óssea, mas também pela sua mineralização. Sintetizam e secretam proteínas, que promovem a mineralização por meio da ligação do colágeno aos cristais minerais de hidroxiapatita (Judas *et al.*, 2012).

Estas células funcionam ainda como receptores e transmissores de sinais para a remodelação óssea, com efeito em quase todos os hormônios, fatores de crescimento e citocinas que controlam a reabsorção do tecido ósseo, desempenhando um papel determinante, tanto na formação de tecido ósseo como na diferenciação e na atividade dos osteoclastos. Terminado o período de secreção ativa de proteínas, os osteoblastos achatam-se e transformam-se em células de revestimento ósseo ou em osteócitos (Judas *et al.*, 2012; Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

Os osteócitos constituem de 90 a 95% de todas as células ósseas. Encontram-se estrategicamente localizados nas lacunas ósseas e regularmente espaçados no interior de toda a matriz mineralizada. São células altamente ramificadas, comunicando-se entre si e com as células da superfície óssea por meio de uma rede de canálculos que permitem a passagem de nutrientes e de muitas outras substâncias. Estas células atuam no remodelamento ósseo devido à capacidade de captar as alterações da matriz óssea e os estímulos mecânicos que atuam sobre o osso e transmitir às células da superfície para que estas possam ativar os processos de remodelação óssea, sempre que estes sejam necessários (Judas *et al.*, 2012; Florencio-Silva *et al.*, 2015).

Osteoclastos são células multinucleadas e exercem função essencial na remodelação e na renovação do tecido ósseo, sendo responsáveis pela reabsorção óssea. A reabsorção é um processo altamente organizado e sequencial, que mediante liberação de ácidos e enzimas provoca a dissolução da fase mineral e orgânica da matriz (Henn, 2010; Judas *et al.*, 2012;).

A osteoclastogênese inicia com a presença de osteoblastos e do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), secretado por células mesenquimais osteoprogenitoras. O M-CSF liga-se ao seu receptor presente em precursores de osteoclastos, que estimula sua proliferação e inibe sua apoptose. Os osteoblastos expressam na sua superfície uma proteína transmembrana conhecida por receptor ativador de fator nuclear kappa B ligante (RANKL) e os precursores dos osteoclastos exibem em sua membrana o receptor ativador do fator nuclear kappa B, o RANK (Judas *et al.*, 2012;).

A interação do RANKL com o RANK transmite um sinal que induz a diferenciação dos precursores de osteoclastos e ativação dos osteoclastos maduros, potencializando a reabsorção óssea (Judas *et al.*, 2012; Loureiro *et al.*, 2014).

Os osteoblastos, por sua vez, sintetizam uma proteína, a osteoprotegerina (OPG), que tem alta afinidade para o RANKL, impedindo ou bloqueando a ligação do RANKL ao seu receptor RANK. Por este mecanismo, a OPG regula a osteoclastogênese reduzindo, quando necessário, a reabsorção óssea. Desse modo, as células da linha osteoblástica podem controlar o desenvolvimento e a atividade osteoclástica (em resposta a diferentes estímulos mecânicos, hormonais e inflamatórios), ajustando os níveis de expressão do RANKL e de OPG. Em síntese, pode-se afirmar que o processo de diferenciação das células da linha osteoclástica é altamente controlado pelas células da linha osteoblástica, por meio de um eixo de regulação comum, popularmente conhecido por RANKL/RANK/OPG (Judas *et al.*, 2012; Loureiro *et al.*, 2014).

O remodelamento ósseo inclui uma fase de reabsorção osteoclástica seguida por uma etapa de formação osteoblástica. O processo começa com o reconhecimento de uma área alvo onde o osso necessita ser substituído. O início desta fase ocorre em resposta à interleucina-1 e outras citocinas pró-inflamatórias (prostaglandinas, interleucinas - IL-6, IL-1, fator de necrose tumoral - TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  e outras), produzidas pelos osteócitos localizados na área que irá sofrer o remodelamento e por células do sistema imune, entre elas os linfócitos T, presentes

no microambiente ósseo. Esta situação estimula a produção de RANKL, desencadeando por meio do sistema RANKL/RANK/OPG os processos de osteoclastogênese (Judas *et al.*, 2012; Ralston, 2013).

Como consequência da atividade dos osteoclastos, vários fatores de crescimento responsáveis pela proliferação e diferenciação dos pré-osteoblastos começam a ser liberados da matriz óssea reabsorvida. Os pré-osteoblastos vão produzindo OPG, que ao ligar-se ao RANKL desativa os osteoclastos, finalizando a fase de reabsorção. Os osteoblastos iniciam então a formação de colágeno e outras proteínas. O colágeno se polimeriza para formar fibras maduras e em alguns dias os sais de cálcio e fosfato se precipitam nas fibras de colágeno evoluindo para formar os cristais de hidroxiapatita, finalizando assim o processo de mineralização de um novo tecido e completando o processo de *turnover* ósseo. ( Anderson, 2010; Judas *et al.*, 2012; Ralston, 2013).

Os osteoblastos maduros se depositam na matriz óssea não calcificada (osteóide), o que leva à calcificação e consequente formação do osso mineralizado maduro em cerca de 10 dias (Anderson, 2010; Judas *et al.*, 2012; Ralston, 2013).

### 2.2.2 Reguladores do remodelamento ósseo

O processo de remodelação óssea é regulado por vários hormônios e por fatores regulatórios locais. Dentre os fatores locais, a reabsorção óssea é aumentada por citocinas inflamatórias, como a interleucina-1, fator de necrose tumoral, CTX e RANKL, que são liberados durante a inflamação e estimulam a reabsorção e inibem a formação óssea ( Ralston, 2013; Florencio-Silva *et al.*, 2015; Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

O CTX é um marcador de reabsorção óssea, produto da degradação do colágeno tipo I da matriz óssea, degradação essa que ocorre durante a fase de reabsorção óssea (Shaw; Hogler, 2012).

A osteocalcina, por sua vez, é uma proteína não colágena e atua no remodelamento ósseo, tanto na formação quanto na reabsorção óssea. Está aumentada na fase de formação óssea, durante a qual é incorporada à matriz orgânica na fase de mineralização da matriz. Além disso, tem demonstrado atuar na



regulação da secreção e sensibilidade à insulina (Shaw; Hogler, 2012; Raisingani, *et al.*, 2017).

A fosfatase alcalina é uma enzima utilizada como marcador de formação óssea e está presente em diferentes tecidos do corpo. Esta enzima é produzida pelos osteoblastos durante a fase de formação óssea e, nesta fase, sua principal função é hidrolisar o pirofosfato orgânico para gerar fosfato que será usado para formar os cristais de hidroxiapatita da matriz óssea (Song, 2017).

Hormônios calciotrópicos, como o paratormônio (PTH) e a vitamina D, atuam em conjunto para aumentar a remodelação óssea, permitindo que o cálcio esquelético seja mobilizado para a manutenção da homeostase do cálcio plasmático. Além disso, a vitamina D promove a formação óssea pelo estímulo à formação de osteoblastos. (Ralston, 2013; Florencio-Silva *et al.*, 2015; Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

O PTH, produzido pelas paratireóides, é o hormônio que controla o nível de cálcio ionizado no sangue e fluidos extracelulares. Quando ocorre uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue, o PTH se liga aos receptores da superfície celular nos ossos e rins, desencadeando respostas que aumentam a liberação de cálcio para o sangue. Este hormônio também aumenta a síntese renal da forma ativa da vitamina D, que então age no intestino para aumentar a absorção de cálcio da dieta, além de promover a liberação de cálcio nos ossos e rins. Em resposta ao aumento de cálcio no sangue ocorre a redução da produção do PTH pelas paratireóides. Durante a formação óssea o PTH estimula a reabsorção óssea mas em outras situações ele pode aumentar a proliferação de osteoblastos e diminuir sua apoptose (Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

A remodelação óssea é aumentada por outros hormônios, como hormônios da tireoide e o GH (Ralston, 2013; Florencio-Silva *et al.*, 2015).

As células esqueléticas sintetizam diversos fatores de crescimento que regulam a replicação, diferenciação e função das células ósseas. Dentre os fatores de crescimento, destaca-se o IGF-1 que pode aumentar a ação dos osteoblastos, promovendo a mineralização e a formação óssea. Os níveis de IGF-1 são regulados pelo GH, que aumenta os níveis circulantes e locais do IGF-1 durante a formação óssea. Além do eixo GH / IGF-1, a testosterona e o estradiol agem durante a aquisição de massa óssea e são necessários para atingir a maior massa óssea possível (Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

O crescimento esquelético adequado depende de quantidades apropriadas de insulina. A insulina estimula a formação de colágeno, a ação dos osteoblastos e a reabsorção óssea. Crianças e adolescentes com DM1 apresentam maior risco de desenvolver menor massa óssea. O DM1 promove ainda o acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que podem prejudicar a mineralização e a capacidade do osso de se regenerar de microdanos (Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

## 2.3 INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO SOBRE A FORMAÇÃO ÓSSEA

Ao longo da fase de crescimento, a necessidade de energia, macronutrientes e micronutrientes aumenta. A composição da dieta pode aumentar ou inibir a absorção de nutrientes, aumentar a excreção dos nutrientes e influenciar o crescimento ósseo (Weaver, 2008; Golden e Abrams, 2014).

O pico de massa óssea é influenciado principalmente por fatores genéticos, porém, para alcançar seu potencial máximo, é necessária uma nutrição adequada, bem como a prática frequente de atividades físicas (Weaver, 2008; Mesias *et al.*, 2011; Golden e Abrams, 2014).

Cálcio e fósforo são os principais constituintes do osso e juntos compõem 65% do seu peso. O osso, por sua vez, contém quase todo o cálcio e fósforo e mais da metade do magnésio do corpo humano. Concentrações adequadas de cálcio no meio intracelular e extracelular influenciam a formação óssea. Em torno de 99% da reserva deste mineral é depositada na matriz óssea, portanto, a principal função do cálcio é estrutural. A parcela restante (1%) é indispensável para diversos processos no organismo (Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

Além dos ossos, o cálcio está distribuído nos meios intracelulares e extracelulares e serve como co-fator para muitas enzimas extracelulares e como fonte de íons cálcio, que são utilizados na sinalização de diversos processos intracelulares. Esses processos incluem: contração vascular e vasodilatação no músculo cardíaco e outros tecidos, contração muscular, transmissão nervosa e secreções de tecidos glandulares (Pereira *et al.*, 2009; Anderson, 2010; Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

Existe um equilíbrio dinâmico entre o cálcio do meio extracelular e aquele encontrado no osso. Quando ocorre um menor consumo de cálcio, o organismo melhora a eficiência na absorção do cálcio intestinal e, por meio do PTH e da vitamina D, aumenta a reabsorção de cálcio. Além disso, o osso opera como um reservatório de cálcio que mantém a homeostase extracelular e transfere o mineral caso sua concentração no sangue caia abaixo dos valores normais, havendo um fluxo de aproximadamente de 500 mg de cálcio entrando e saindo diariamente dos ossos (Pereira *et al.*, 2009; Anderson, 2010; Mesias *et al.*, 2011; Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

Num estado de deficiência crônica de cálcio resultante de uma baixa ingestão ou má absorção intestinal, a concentração de cálcio circulante é mantida por meio do cálcio ósseo. Dependendo da quantidade de cálcio necessária, o mineral pode ser prontamente mobilizado nos fluídos ósseos ou através do processo de reabsorção pelos osteoclastos do tecido ósseo. Para que não ocorra deficiência de cálcio, seu consumo adequado durante a fase de crescimento é essencial (Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010; Mesias *et al.*, 2011).

A deficiência do mineral leva a uma mineralização inadequada do osso que pode resultar em menor massa óssea em crianças e adolescentes e que, atrelado a outros fatores de risco, pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose (Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010; Mesias *et al.*, 2011).

Um estudo realizado com 289 adolescentes avaliou o consumo de cálcio e vitamina D e os relacionou com o conteúdo mineral ósseo. O estudo verificou que indivíduos com um consumo mais alto de vitamina D e cálcio apresentaram conteúdo mineral ósseo significativamente mais elevado do que os outros participantes (Suriawati *et al.*, 2016).

A recomendação de ingestão diária (DRI) de cálcio é de 800 mg/dia para crianças de quatro a oito anos e de 1.300 mg/dia para pessoas com idade entre nove e 18 anos, porém estudos demonstram que o consumo de cálcio pela população mundial está abaixo do recomendado, independente do sexo, idade e classe social (Padovani *et al.*, 2006; Mesias *et al.*, 2011; Ross *et al.*; 2011; Golden e Abrams, 2014).

Entre os alimentos ricos em cálcio, destacam-se o leite e seus derivados, mas não são apenas eles que contribuem para a ingestão deste nutriente. Vegetais verdes escuro, como couve, espinafre e brócolis, também são fontes de cálcio

porem são fontes com menor biodisponibilidade. Sardinhas, ostras e salmão também contêm cálcio (Bueno e Czepielewski 2008).

Handel, Heitmann e Abrahamsem (2015) realizaram uma revisão sistemática sobre os alimentos consumidos na infância e o risco de fraturas nesta faixa etária e constataram que baixo consumo de leite, alto consumo de bebidas adoçadas com açúcar e dieta hipercalórica podem estar relacionados a um maior risco de fraturas em crianças. A revisão mostrou ainda que a maioria das crianças com história de fraturas apresentava consumo de cálcio menor do que o estabelecido pela RDA.

Diversos estudos têm observado que com o aumento da idade ocorre um maior consumo de bebidas carbonadas e uma diminuição do consumo de leite e bebidas lácteas. Em um estudo multicêntrico realizado com 831 crianças e adolescentes no Brasil, foi avaliado a qualidade e o volume dos líquidos consumidos por essa faixa etária e foi encontrado um alto consumo de bebidas carbonadas e o consumo destas bebidas correlacionaram-se negativamente com o remodelamento ósseo (Feferbaum, Abreu e Leone, 2012; Handel, Heitmann e Abrahamsem, 2015).

A vitamina D é o hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Sua principal função é manter os níveis séricos de cálcio e fósforo em um estado normal, para que estes sejam capazes de realizar suas funções metabólicas e mineralização óssea. Por estar envolvida no crescimento do esqueleto, a vitamina D é essencial durante a infância e adolescência (Bueno e Czepielewski 2008).

No entanto, a deficiência desta vitamina na população mundial é muito frequente e tem demonstrado contribuir significativamente para o risco de osteopenia e fratura (Bringhurst; Demay; Kronenberg, 2016).

Níveis séricos normais de vitamina D determinam a absorção de 30% do cálcio da dieta de uma pessoa adulta e, durante a fase de crescimento, esta contribuição chega a ser de 60 a 80%. O cálcio é absorvido no intestino sob a ação do calcitriol, forma ativa da vitamina D. As duas formas principais encontradas no corpo humano são a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalfiferol). A vitamina D3 é sintetizada na pele humana sob a influência da radiação solar UV-B e consumida na dieta por meio da ingestão de alimentos de origem animal. A exposição solar é responsável por 80% a 90% dos estoques do total de vitamina D. Já a forma D2 é derivada de plantas e fungos (Pereira *et al.*, 2009; Anderson, 2010; Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010; Ross *et al.*, 2011).

A vitamina D, proveniente tanto da dieta como da exposição solar, precisa passar por duas hidroxilações para tornar-se ativa. A primeira hidroxilação ocorre no fígado, onde é metabolizada para 25-hidroxivitamina D, que pode ser estocada ou liberada para a circulação. Quando a demanda fisiológica de cálcio aumenta, a 25-hidroxivitamina D circulante é hidroxilada nos túbulos renais pela alfa-1-hidroxilase para sua forma ativa (1,25 dihidroxivitamina D). A atividade da enzima alfa-1-hidroxilase é regulada pelo PTH, que na presença de baixas concentrações plasmáticas de cálcio aumenta a atividade desta enzima (Pereira *et al.*, 2009; Anderson, 2010; Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010; Ross *et al.*, 2011).

A vitamina D afeta a homeostase do cálcio e fósforo no organismo de três modos principais: primeiro, o calcitriol pode aumentar a absorção de cálcio consumido pela dieta no intestino delgado; segundo, no osso, o PTH sozinho ou associado ao calcitriol, estrógeno ou ambos mobilizam o cálcio e o fósforo do osso para manter as concentrações sanguíneas normais desses minerais; terceiro, no rim o calcitriol aumenta a reabsorção tubular de cálcio e fosfato. A calcitonina, hormônio produzido na tireoide, opõe-se à atividade do calcitriol e do PTH, suprimindo a mobilização óssea e aumentando a excreção renal de cálcio e fosfato (Weaver 2008).

Portanto, o baixo consumo de alimentos fontes de vitamina D e a exposição solar insuficiente podem interferir na absorção do cálcio (Pereira *et al.*, 2009; Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010).

A vitamina D também tem efeito direto nos osteoblastos, promovendo o aumento da produção de diferentes proteínas da matriz óssea, como a osteocalcina, e aumento da produção de outros fatores locais necessários à formação óssea e supressão da degradação óssea (Anderson, 2010).

Recomendações nutricionais diárias de vitamina D são difíceis de serem estabelecidas, uma vez que ela é produzida endogenamente e a necessidade varia de acordo com a ingestão dietética de cálcio e fósforo, idade, sexo, pigmentação da pele e exposição à luz solar. Embora a maior parte da vitamina D seja produzida pela exposição da pele à luz solar, quando a exposição é insuficiente, o consumo de alimentos que contenham a vitamina auxilia na sua obtenção. Ovos, leite, fígado e óleos de peixes são boas fontes, porém sempre que os níveis séricos de vitamina D estão insuficientes é necessário realizar a suplementação com doses adequadas (Bueno e Czepielewski 2008, SBD, 2017).

Estudos mostram que é difícil encontrar populações que atinjam níveis séricos adequados tanto de cálcio quanto de vitamina D (SBD, 2017; SBEM e SBPCML, 2018). Em relação à vitamina D, isso ocorre pois a população está cada vez mais informada sobre os riscos do câncer de pele devido à irradiação solar e, com isso, vem diminuindo o tempo de exposição ao sol e aumentando o uso de protetores solares resultando em maior dependência de fontes alimentares de vitamina D, no entanto, muitos dos alimentos ricos em vitamina D não fazem parte da dieta do brasileiro (Salamoun *et al.*, 2005; Bringham; Demay; Kronenberg, 2016).

O consumo recomendado de vitamina D é de 200 UI/dia, no entanto, na ausência de exposição solar, são necessários 400-600 UI/dia de vitamina D para prevenir sua deficiência (Ross *et al.*, 2011; Bringham; Demay; Kronenberg, 2016; SBD, 2017).

Um estudo realizado com 385 crianças e adolescentes de diferentes classes sociais no mediterrâneo observou baixo consumo de cálcio e vitamina D dentre os participantes. Apenas 12% dos estudantes atingiram o consumo recomendado de 1.300mg de cálcio e apenas 16% atenderam a recomendação de 200 UI de vitamina D. Os indivíduos que habitualmente consumiam café da manhã tiveram maior ingestão desses nutrientes quando comparados aos que não consumiam esta refeição. O exercício também apresentou uma correlação positiva com o consumo destes nutrientes (Salamoun *et al.*, 2005).

Em uma revisão sobre o tema, Weaver (2008), observou que os ensaios clínicos de intervenção de suplementação da vitamina D em crianças mostraram resultados contraditórios em relação aos parâmetros ósseos. Um dos estudos analisados na revisão mostrou um efeito positivo no ganho de conteúdo mineral ósseo da coluna e fêmur em 225 meninas de 11 anos após doses de 400 UI por dia de vitamina D por um ano. Enquanto que outro estudo avaliado na revisão mostrou que doses muito maiores eram necessárias (2000 UI/dia), para ter efeito positivo e limitado a um único local esquelético. No entanto, nenhum destes estudos mostrou benefício para o crescimento dos ossos com a suplementação de vitamina D.

## 2.4 FORMAÇÃO ÓSSEA E ATIVIDADE FÍSICA

Como já visto anteriormente, os ossos são feitos de tecidos vivos, que se renovam continuamente durante toda a vida. O exercício desempenha importante papel na construção e manutenção da força óssea pois o *stress* gerado durante a prática de atividade física promove a renovação e formação celular em toda estrutura óssea (Robertson *et al.*, 2014; Pfeifer e Minne, 2015).

Para manter a força os ossos precisam diariamente de uma variedade de cargas breves e frequentes, como por exemplo caminhadas leves e subir escadas, já para melhorar sua força e aumentar sua estrutura eles precisam de estímulos que forcem a suportar mais peso que o habitual (Pfeifer e Minne, 2015).

A infância e adolescência são períodos críticos para aquisição de massa óssea e além da dieta e exposição solar, o exercício é muito importante para atingir um adequada massa óssea na vida adulta. Para que isto ocorra deve-se promover atividades físicas que englobem o estímulo a formação óssea nesta faixa etária (Pfeifer e Minne, 2015).

O estudo *Preventing Osteoporosis With Exercise Regimes in Physical Education* foi conduzido por pesquisadores australianos e acompanhou 99 adolescentes por oito meses durante as atividades de educação física na escola. Os estudantes realizaram 10 minutos de atividade de salto em vez do aquecimento regular durante a educação física e foram comparados com colegas que realizaram atividades habituais de aquecimento. Após os oito meses, os dois grupos apresentaram aumento de massa óssea, no entanto, os meninos do grupo intervenção apresentaram maior aumento de massa óssea total e as meninas maior aumento de massa óssea do quadril e coluna comparados aos respectivos grupos controles (Weeks, Yung e Beck, 2008).

Maggio *et al.* (2012) realizaram um estudo de intervenção com crianças com DM1 e não diabéticas; a intervenção consistiu de duas sessões de 90 minutos por semana de atividade física com peso, ambos os grupos foram comparados com grupos controles que não sofreram intervenção. Foi avaliado a densidade mineral óssea do corpo total, coluna e fêmur no início do estudo e após 9 meses de acompanhamento. Ao final deste período, os grupos que sofreram intervenção

apresentaram aumento similar de massa óssea total e coluna e maior aumento que os seus respectivos grupos controles.

Exercícios com peso e impacto como levantar pesos, correr, saltar e pular são necessários para estimular a formação óssea. Alguns exemplos destes tipos de exercício são: caminhada, corrida, dança, tênis, vôlei e treinos de força e resistência. Os exercícios de curta duração e mais intensos, com *sprints* curtos são melhores que exercícios de menos impacto com corrida longa e lenta (Russo, 2009; Pfeifer e Minne, 2015).

Esportes de baixo impacto e baixa carga, como natação e ciclismo, são benéficos para a saúde cardiovascular e melhoram a força muscular mas não promovem a formação óssea (Pfeifer e Minne, 2015).

A *International Osteoporosis Foundation* recomenda as seguintes ações para melhorar ou manter a saúde óssea de crianças e adolescentes:

- praticar atividades físicas diariamente;
- preferir atividades de levantamento de peso como basquete, vôlei e ginástica, do que natação e ciclismo.
- realizar atividades que aumentem a força muscular, como correr e pular.
- realizar treinos de alta intensidade e mais rápidos pois são mais eficazes que treinos longos e de menor intensidade.
- selecionar atividades que trabalhem todos os grupos musculares, como ginástica.
- se acamado, evitar a imobilização e realizar movimentos curtos de sustentação de peso.
- dieta equilibrada, rica em cálcio e proteína para promover o crescimento adequado (Pfeifer e Minne, 2015).

## 2.5 METABOLISMO OSSEO E DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM1 está associado a um aumento no risco relativo de fratura de quadril em comparação com indivíduos sem diabetes e alguns estudos sugerem uma maior prevalência de fraturas vertebrais em portadores da doença. O DM1 também está relacionado a um maior risco de fratura que o DM2. Além disso, com o aumento da



expectativa de vida da população com DM1, aumenta o aparecimento de complicações crônicas, tais como as complicações oculares, cardiovasculares e neurológicas, portanto é esperado um aumento do número de fraturas no futuro (Kordonouri *et al.*, 2014; Abdalrahman *et al.*, 2015; Khan e Fraser, 2015; Hough *et al.*, 2016).

O DM1 tem inúmeros efeitos sobre o metabolismo ósseo e os mecanismos fisiopatológicos que promovem esses efeitos podem ser divididos em mecanismos que diminuem a DMO ou enfraquecem a estrutura óssea e aqueles que aumentam a probabilidade de quedas e outros traumas (Vestergaard, 2007).

### 2.5.1 Osteoblastos e o DM1

Os osteoblastos são responsáveis pela síntese dos componentes orgânicos da matriz óssea, colágeno e glicoproteínas. A fragilidade óssea observada em pacientes com DM1 está relacionada a uma menor atividade e alteração na via de diferenciação dos osteoblastos (Khan e Fraser 2015).

A alteração na diferenciação começa no nível das células-tronco, com redução no número total de células-tronco mesenquimais que dão origem aos osteoblastos. Estudos recentes reforçam esses achados e mostram que as células-tronco embrionárias cultivadas em altas concentrações de glicose reduziram o potencial de autorrenovação quando comparadas com células-tronco cultivadas em concentrações fisiológicas de glicose (Khan e Fraser 2015).

A insulina atua no tecido ósseo por meio de receptores de insulina expressos por osteoblastos, que no diabetes estão reduzidos. Em condições fisiológicas normais, a estimulação destes receptores estimula a formação dos ossos pelo aumento da proliferação dos osteoblastos e aumento da síntese de colágeno. Além disso, o estado hiperglicêmico suprime a diferenciação e sinalização osteoblástica, resultando potencialmente na formação óssea prejudicada (Neumann *et al.*, 2014; Hough *et al.*, 2016).

A osteocalcina é o principal componente proteico não colágeno do osso, é secretada pelos osteoblastos e não apenas regula a homeostase óssea, mas também é uma importante mediadora na interação entre o metabolismo ósseo e glicêmico. A osteocalcina é encontrada de duas formas diferentes: carboxilada e não

carboxilada, sendo que a forma carboxilada tem alta afinidade com os cristais de hidroxiapatita, permanecendo no osso durante a sua mineralização, enquanto que a forma não carboxilada tem menor afinidade com os minerais, sendo transportada pela corrente sanguínea e atingindo outros órgãos. No pâncreas, ela age como regulador da secreção de insulina, influenciando positivamente a produção de insulina. Dentro do tecido adiposo, estimula a secreção de adiponectina, proteína que modula a sensibilidade à insulina. Diversos estudos encontraram déficit na expressão de osteocalcina em portadores de diabetes (Florencio-Silva *et al.*, 2015; Khan e Fraser, 2015).

### 2.5.2 Osteócitos e o DM1

Os osteócitos são células que têm papel fundamental na manutenção da integridade da matriz óssea, estando presentes nas lacunas da matriz e formam canalículos que se dirigem para outras lacunas, tornando a difusão de nutrientes possível graças à comunicação entre estas células (Judas *et al.*, 2012; Florencio-Silva *et al.*, 2015; Khan e Fraser, 2015).

Estas células desempenham um papel importante na modulação da fragilidade óssea no DM1. Em estudos com camundongos com DM1 identificou-se uma redução nos marcadores de atividade dos osteócitos, incluindo redução na densidade lacunar total e redução da quantidade de osteócitos em comparação com controles não diabéticos (Khan e Fraser, 2015).

### 2.5.3 Osteoclastos e o DM1

Os osteoclastos têm como função a reabsorção da matriz óssea, além da regeneração e da remodelação do tecido ósseo. Ao contrário dos efeitos do DM1 nos osteoblastos, os resultados dos estudos que examinaram o papel do DM1 na mediação da função dos osteoclastos são divergentes (Khan e Fraser, 2015).

A maior parte dos estudos mostra que no DM1 ocorre uma diminuição da atividade dos osteoclastos e que a fragilidade óssea pode estar relacionada a essa diminuição, pois a redução de sua atividade pode levar a microdanos ósseos (Khan e Fraser, 2015).

#### 2.5.4 Matriz óssea e o DM1

Além de ter efeitos diretos sobre as células envolvidas no remodelamento ósseo, o DM1 também afeta a matriz óssea, modulando a qualidade óssea (Khan e Fraser, 2015).

Esses efeitos são mediados pela formação de AGEs. A hiperglicemia crônica pode resultar na glicosilação (reação química na qual um carboidrato é adicionado a outra molécula) não enzimática de proteínas de colágeno e outros componentes celulares, como os AGEs. Em um estudo transversal com indivíduos adultos, as pessoas com DM1 apresentando fraturas demonstraram níveis séricos mais altos de pentosidina (uma forma de AGE) comparados com os de não fraturados (Neumann *et al.*, 2014; Khan e Fraser, 2015; Hough *et al.*, 2016).

Em geral, os efeitos patológicos dos AGEs estão relacionados à capacidade destes compostos em modificar as propriedades funcionais e químicas de várias estruturas biológicas. Sob condições de hiperglicemia, a geração de AGEs aumenta (Barbosa, Oliveira e Seara, 2008; Khan e Fraser, 2015).

Estudos demonstraram que níveis altos de AGEs estão associados a fraturas em pacientes com DM1. Os AGEs parecem exercer efeitos negativos na qualidade óssea por meio de mecanismos que não são totalmente elucidados, associados à osteoporose e à osteopenia. Os AGEs podem reduzir a formação óssea, interferindo na produção de proteínas da matriz e levando à apoptose das células-tronco mesenquimais. Além disso, os AGEs podem interferir na diferenciação, proliferação e mineralização dos osteoblastos (Khan e Fraser, 2015; França *et al.*, 2017).

#### 2.5.5 Massa óssea e o DM1

Entre os locais de risco para fraturas, a maioria dos estudos demonstra menor DMO do quadril entre os portadores de DM1 adultos em comparação aos controles sem diabetes. Em uma metanálise que avaliou resultados de cinco estudos, Vestergaard, (2007) demonstrou uma redução significativa nos escores de DMO do quadril e coluna em pacientes com DM1 em comparação aos controles.

Assim como as tendências vistas nesta metanálise, a maioria dos estudos que avaliaram a DMO na coluna lombar identificaram menores escores naqueles com DM1 em comparação aos controles. Um estudo comparando 81 adultos com DM1 e 82 controles, observou um menor escore-z de DMO da coluna, fêmur e um maior risco de fraturas assintomáticas na coluna nos paciente com DM1 em relação aos controles, independente do sexo (Zhukouskaya *et al.*; 2013).

O início exato dessas alterações na DMO não é claro. Estudos com adolescentes com DM1 mostraram resultados conflitantes; alguns estudos mostram uma diminuição na DMO da coluna lombar enquanto outros não identificam nenhuma diferença. Apesar disso, os fatores relacionados a esses defeitos na DMO da coluna lombar estão começando a ser identificados. Foi demonstrado por vários estudos que o controle metabólico e a duração da doença podem ter um efeito prejudicial no crescimento e mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes ( Liu *et al.*, 2003; Vargas *et al.*, 2003; Karagüzel *et al.*, 2006; Joshi *et al.*, 2013; Florencio-Silva *et al.*, 2015). Gunczler (2001) comparou a DMO da coluna em paciente com diagnóstico com menos de três meses com pacientes com diagnóstico com mais de três meses e encontrou diferença significativa entre o tempo de diagnóstico e a DMO.

Ao contrário do observado no quadril e na coluna vertebral, os dados sobre a DMO em outras regiões do corpo são contraditórios. Alguns estudos demonstram alteração na DMO de punho e outras regiões enquanto outros não encontram diferenças com controles saudáveis (Khan e Fraser 2015).

#### 2.5.6 Geometria óssea e o DM1

Além de seus efeitos sobre a DMO, o diabetes tipo 1 também afeta a geometria óssea, que juntamente com a microarquitetura esquelética modula as propriedades estruturais do osso. A geometria óssea corresponde ao tamanho e à forma do osso e é um importante determinante da fragilidade óssea. Estudos mostram que ossos maiores são mais resistentes. Além disso, a geometria também determina a distribuição de massa em um osso, determinando sua resistência. ( Moyer-Mileur *et al.*, 2004; Khan e Fraser, 2015).

Em um estudo longitudinal observacional com jovens com DM1, foram encontradas reduções na área de superfície radial, trabecular e na área total do corpo no início do estudo, mas que se normalizaram e ficaram compatíveis aos níveis do grupo controle em uma segunda medição cinco anos e meio depois (Bechtold *et al.*, 2007; Khan e Fraser, 2015).

No entanto, um estudo comparando adolescentes com DM1 com controles não diabéticos avaliou o fêmur, coluna lombar, rádio e tíbia e não encontrou diferenças em nenhum dos parâmetros geométricos testados (Saha *et al.*, 2009).

De fato, ainda não estão bem elucidadas quais são as diferenças geométricas ósseas entre portadores de DM1 e indivíduos saudáveis e quais partes do corpo são afetados permanentemente (Bechtold *et al.*, 2007; Khan e Fraser, 2015).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal.

#### 3.2 HIPÓTESE DO ESTUDO

Considerando o tipo de estudo, a variável “densidade mineral óssea” foi posicionada como variável independente e o consumo alimentar, controle metabólico, e nível de atividade física como variáveis dependentes, constituindo assim as seguintes hipóteses:

H0 – Os diferentes consumos de macronutrientes e micronutrientes, controle metabólico e nível de atividade física não influenciam na massa óssea dos indivíduos com DM1.

H1 – Os diferentes consumos de macronutrientes e micronutrientes, controle metabólico e nível de atividade física influenciam na massa óssea dos indivíduos com DM1.

#### 3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR) em Curitiba. O período de coleta foi de maio de 2015 a outubro de 2017.

#### 3.4 POPULAÇÃO FONTE

Cerca 350 crianças e adolescentes portadores de DM1 atendidos no ambulatório de diabetes da UEP do CHC/UFPR.

### 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Diagnóstico da doença há no mínimo um ano, idade entre nove e 16 anos e disponibilidade da família em comparecer cinco dias na UEP (este estudo fez parte de um estudo maior e para participar era necessário que o participante tivesse disponibilidade de estar presente no CHC/UFPR durante cinco dias para realizar diferentes avaliações). Para participar era necessária a assinatura do Termo de consentimento livre esclarecido pelos pais ou responsáveis e do Termo de assentimento livre esclarecido pela crianças maiores de 12 anos.

### 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ser portador de doenças que possam comprometer a mineralização óssea, como doenças neurológicas, síndromes genéticas, doença celíaca, hipotireoidismo e uso de medicações que interfiram na massa óssea.

### 3.7 POPULAÇÃO DO ESTUDO

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão constituíram a população do estudo aproximadamente 100 pacientes.

### 3.8 AMOSTRA

A amostra deste estudo foi não probabilística, por conveniência e sistematizada.

Os pacientes da UEP que se encaixaram nos critérios de inclusão foram convidados, juntamente com seus pais ou responsáveis a participar do estudo. Após adesão ou não ao estudo a amostra foi formada por 34 pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (GDM1). O responsável pelo menor assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1) e os indivíduos maiores de 12 anos assinaram o Termo de Assentimento (anexo 2).

Para obter resultados clínicos mais significativos foi necessário um grupo de indivíduos da mesma faixa etária não portadores de diabetes ou de doenças que possam interferir na avaliação da DMO, o grupo controle (GC). A amostra foi formada pelos irmãos dos pacientes envolvidos no estudo e foi constituída de 17 indivíduos. Este grupo foi informado sobre os procedimentos que seriam realizados bem como seus pais ou responsáveis e ficou a critério deles a adesão ou não ao estudo. O responsável pelo menor assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo1) e os indivíduos maiores de 12 anos assinaram o Termo de Assentimento (anexo 2).

### 3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram coletados dados sobre o histórico da doença, dados antropométricos, bioquímicos, registro alimentar, nível de atividade física e densidade mineral óssea.

Os dados sobre a história da doença foram: sexo, idade atual, idade no diagnóstico e tempo de doença. Em relação a formação óssea foram coletados dados sobre história de fraturas e sobre história de doença óssea na família.

Os dados antropométricos coletados foram peso e altura, por meio destes dados foi feita a classificação do estado nutricional.

A composição corporal foi feita pelo exame de densitometria óssea.

Os exames bioquímicos realizados foram: glicose em jejum; hemoglobina glicada (última); cortisol; testosterona (sexo masculino); estradiol (sexo feminino); vitamina D; cálcio; fósforo; magnésio; PTH; osteocalcina; fosfatase alcalina; telopeptídeo C-terminal (CTX); IGF-1; ureia; creatinina, colesterol total; colesterol HDL; colesterol LDL e triglicerídeos (TG) .

A ingestão habitual foi obtida por meio do registro alimentar de cinco dias, que foi usado para quantificar o consumo dos macronutrientes e de cálcio, fósforo, magnésio e sódio.

O nível de atividade física foi obtido por meio de um questionário de avaliação do gasto de energia em crianças e adultos (Anexo 4) (BOUCHARD, 1983).

Para determinação da maturação sexual foi utilizada a escala de Tanner (TANNER, 1962).

A idade óssea foi avaliada por meio de radiografia de mãos e punhos.



A densidade mineral óssea (DMO) foi mensurada pelo exame de densitometria óssea, utilizando o método de absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA). Para auxiliar na análise do DXA foi necessário avaliar o grau de maturação dos ossos, para isto foi realizado a radiografia de mão e punho dos indivíduos, avaliada pelo método de Greulich & Pyle.

### 3.10 PROCEDIMENTOS DE ESTUDO

#### 3.10.1 Avaliações clínicas e antropométricas

Os dados sobre a história da doença foram obtidos do prontuário médico e foram coletados em um dia de consulta do paciente.

A avaliação antropométrica foi feita em duplicata para todas as variáveis mensuradas e foi realizada sempre pela mesmas nutricionistas responsáveis pela pesquisa. Para aferição do peso, medido em quilogramas (Kg), foi utilizada a balança antropométrica da marca Filizola®, com capacidade de 150 Kg e escala de 100 g. O indivíduo deveria estar descalço e usando apenas roupas leves. A medida de estatura foi realizada com o indivíduo em pé, na posição de Frankfurt, com roupas leves e descalço, em estadiômetro fixo em parede (*Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation®, Prior Lake, Minesota*) com precisão de 0,1 cm.

Os valores obtidos foram transportados para os programas de classificação do estado nutricional da OMS, Anthro e Anthro Plus®, onde foram transformados em escore-z, para análise dos indicadores antropométricos de estatura esperada para a idade (E/I) e índice de massa corporal (IMC) esperado para idade (IMC/I). O diagnóstico do estado nutricional foi realizado a partir da avaliação do escore-z do IMC e de estatura, conforme a classificação proposta pela OMS (Quadro 3).

QUADRO 3 – CLASSIFICAÇÃO DO ESCORE-Z DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA E ESTATURA PARA IDADE

ESCORE-Z DO IMC	CLASSIFICAÇÃO
< -2	Baixo Peso
$\geq -2$ e $\leq +1$	Eutrofia
$> +1$ e $\leq +2$	Sobrepeso
$> +2$	Obesidade
ESCORE-Z DA ESTATURA	CLASSIFICAÇÃO
< -2	Baixa Estatura
$\geq -2$	Estatura Adequada

FONTE: OMS (2007)

Os pacientes e seus familiares foram orientados pelas nutricionistas do setor, a fazerem um registro alimentar de 5 dias da semana (segunda-feira à sexta-feira). Foi solicitado que anotassem todas as refeições realizadas com as quantidades e tamanhos das porções e medidas caseiras. Para auxiliar o preenchimento, juntamente com o material entregue para anotações do registro alimentar, foi entregue um material de apoio com fotos de medidas caseiras, para minimizar o erro de precisão do registro (anexo 3), elaborados pelas duas nutricionistas responsáveis pelo estudo, que revisaram os registros no recebimento para garantir a fidelidade das respostas e solicitaram informações faltantes para o paciente e seus familiares.

Os dados da ingestão alimentar foram avaliados a partir da análise quantitativa e qualitativa dos registros alimentares. A análise quantitativa foi realizada a partir do *software* de análise de dietas Nutrilife, o qual possui uma base de dados com mais de 4000 alimentos cadastrados, além de permitir o cadastro de novos alimentos e preparações. Foram selecionadas como fonte de dados a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos e a Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2008-2009.

A partir da composição dos registros alimentares, foi realizada a análise da ingestão habitual em um subgrupo da amostra total, por meio do *software Multiple Source Method (MSM)*®, o qual permite estimar a ingestão habitual, a partir da

correção da variabilidade intra e interpessoal. De acordo com Hoffmann *et al.* (2002), a estimativa da ingestão dietética pode ser realizada com duas medidas repetidas, desde que englobem diferentes dias da semana e períodos durante um ano.

A adequação do consumo dos macronutrientes do GDM1 foi feita mediante comparação com as recomendações nutricionais propostas pelo ISPAD (Smart *et al.*, 2007). A adequação do consumo dos macronutrientes do GC e do consumo energético e de micronutrientes dos dois grupos foi feita pela comparação com as recomendações nutricionais das *Dietary Reference Intakes* (DRIs) (Institute of Medicine, 2005; Institute of Medicine, 2011) (Quadro 4).

Ao comparar o consumo dos nutrientes com as recomendações dos diferentes órgãos, no âmbito do presente trabalho foi considerado o seguinte:

- consumo adequado: consumo entre 90 e 110% do recomendado
- baixo consumo: consumo abaixo de 90% do recomendado
- consumo elevado: acima de 110% do recomendado.

QUADRO 4 - RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E PARA POPULAÇÃO EM GERAL

Nutriente	Ingestão diária para indivíduo com DM1	Ingestão diária para população em geral
Carboidrato	50-55%	45-65%
Sacarose	< 10%	--
Gordura total	25-35%	25-35%
Gordura saturada e gordura trans	< 10%	< 10%
Gordura poli-insaturada	<10 %	<10 %
Gordura monoinsaturada	10 - 20 %	10 - 20 %
Proteína	15 - 20 %	10-30%
Fibra	Menores de 1 ano - indeterminado >1 ano - 14g/1000 kcal ou > 2 anos: idade + 5 = total de gramas de fibra	
Cálcio	1300 mg	
Fósforo	1250 mg	
Magnésio	9-13 anos: 240mg ; 14 - 18 anos: Feminino - 410 mg; Masculino - 360 mg	
Sódio	até 2000mg	

Fonte: Smart *et al.* (2014); Institute of Medicine ( 2005); Institute of Medicine ( 2011). DM1 - Diabetes *Mellitus* tipo 1

O nível de atividade física foi obtido por meio do questionário criado por Bouchard C. *et al.*, questionário este preenchido pelo grupo de educadores físicos do ambulatório (BOUCHARD, 1983) (Anexo 4). Os indivíduos foram classificados segundo critérios estabelecidos pelo ISPAD, que define como ativos indivíduos que praticam 60 minutos ou mais de atividade física por dia e como sedentários indivíduos que praticam menos de 60 minutos de atividade física diária (Robertson *et al.*, 2014).

A avaliação do estágio puberal (TANNER, 1962), foi realizada pelos mesmos médicos residentes em endocrinologia pediátrica do CHC/UFPR. Neste estudo, considerou-se somente o estágio mamário e gonadal para meninas e meninos, respectivamente. A evolução dos estágios referentes à pilificação pubiana em ambos os sexos tem maior relação com aspectos raciais e genéticos do que com os níveis de esteróides gonadais, tendo menor relação com o estirão do crescimento ou com a menarca, conforme TANNER (1962). Foram consideradas púberes, as meninas com estágio mamário II ou maior. Os meninos púberes apresentavam estágio genital II ou maior e testículos com volume igual ou superior a quatro ml, sendo a mensuração do volume testicular um dado mais objetivo do que a inspeção da genitália externa.

### 3.10.2 Análises laboratoriais

Os exames bioquímicos foram pré-agendados com o paciente em jejum, antes de aplicar insulina basal e realizados em um dia de consulta ambulatorial. A descrição dos valores de referência, fonte da referência e método de análise estão descritos no quadro 5.

QUADRO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA, MÉTODO DE ANÁLISE E FONTE DE REFERÊNCIA  
DOS EXAMES REALIZADOS

Nome do exame	Valor de referência	Método para análise	Fonte de referência
Glicose em jejum (mg/dL)	Até 99 não diabéticos Até 145 para DM1	Hexoquinase/G6PDH	ISPAD
Hemoglobina glicada-1 (%)	Portador de DM1: < 7,5 População em geral: < 6,5	Turbidimétrico	ISPAD
Cortisol (ug/dL)	3,7-19,4	Quimioluminescência	**Lab. CHC
PTH (pg/ml)	15-68	Quimioluminescência	**Lab. CHC
Fosfatase Alcalina (U/L)	2 a 10 anos: 100 a 320 Masculino: 12 a 18 anos: 100 a 390 Feminino 12 a 18 anos: 100 a 320	PARA - Nitrophenyl fosfato	**Lab. CHC ****Custer e Rau 2009
IGF-1 (ng/mL)	Masculino 09 a 12 anos: 110-565 12 a 16 anos: 202-957 16 a 26 anos: 182-780 Feminino 9 a 12 anos: 117-771 12 a 16 anos: 261-1096 16 a 26 anos: 182-780	Quimioluminescência	**Lab. CHC ****Custer e Rau 2009
Osteocalcina (ng/ml)	11-48	Ensaio Eletroquimioluminométrico	***Lab. A+
Telopectídeo C-terminal (ng/ml)	Mulheres: < 0,650 Homens: < 0,850	Ensaio Eletroquimioluminométrico	***Lab. A+
Testosterona (ng/dL)	Pré pubere - 10-20 Pubere - 275-875	Quimioluminescência	**Lab. CHC
Estradiol (pg/mL)	Pré púbere < 25 Fase folicular 21 - 251 Fase ovulatória 38- 649 Fase lútea 21-312	Quimioluminescência	**Lab. CHC
25-OH Vitamina D (ng/ml)	População em geral: Suficiência: > 20 População com DM1: Deficiência: <20	Imunoensaio quimioluminescência	*****SBEM

	Insuficiência: 20-30 Suficiência: > 30		
Cálcio (mg/dL)	Adequado - 8-10,5	Arsenazo III	**Lab. CHC
Fósforo inorgânico (mg/dL)	2 a 12 anos - 4,5-5,5 > 12 anos - 2,3-4,7	Ultra Violeta (Compl. Fosfomolibdato)	**Lab. CHC
Magnésio (mg/dL)	1,6-2,6	Enzimático	**Lab. CHC
Uréia (mg/dL)	15-44	Urease	**Lab. CHC
Creatinina (mg/dL)	até 12 anos: 0,5-1 acima de 12 anos: fem - 0,6-1,1 masc - 0,7-1,3	Cinético picrato alcalino - Reação Jaffe	**Lab. CHC
<p>*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</p> <p>** Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR</p> <p>*** Laboratório A+ Medicina Diagnóstica, grupo Fleury.</p> <p>**** Custer J.W.; Rau R.E. 2009</p> <p>***** Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia</p>			

No que concerne ao perfil lipídico das crianças e adolescentes estudados, os valores foram classificados conforme a diretriz de 2011 do *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, da *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)* e os valores de referência estão listados no quadro 6.

QUADRO 6 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA DISLIPIDEMIA

Lipídios	Nível Aceitável	Nível Limítrofe	Nível Anormal
CT (mg/dL)	< 170	170 – 199	≥ 200
LDL – C (mg/dL)	< 110	110 – 129	≥ 130
HDL – C (mg/dL)	≥ 45	40 – 44	< 40
TG (mg/dL)			
0 – 9 anos	< 75	75 – 99	≥ 100
10 – 19 anos	< 90	90 – 129	≥ 130

FONTE: *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* (2012).

### 3.10.3 Exames de Imagem e Densitometria Óssea

Radiografia de mãos e punhos para avaliação da idade óssea foi realizada no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR e analisada conforme os critérios de Greulich e Pyle (1959) sempre pelo mesmo observador.

A densidade mineral óssea e a composição corporal foram mensurados pelo DXA, o aparelho utilizado foi o Densitômetro Ósseo Lunar Prodigy Primo da marca GE Healthcare (GE Medical Systems Lunar, Madison, Wisconsin, EUA).

Os exames foram realizados por um único profissional treinado e os resultados foram avaliados por um único médico habilitado, com coeficiente intraobservador de variação de 0,1% para massa total, 2,4% para massa gorda total (MGT), e 1,64% para percentual de gordura corporal (% GC). Os voluntários usaram roupas, sem peças de metal. A composição corporal foi obtida com os sujeitos em posição supina na mesa do exame. A varredura foi realizada a partir da região superior do crânio para a região do tornozelo. MGT foi determinada com aproximação a uma g e descrita em kg. A porcentagem de GC foi determinada pela relação MGT/ massa corporal total.

A DMO foi avaliada através do DXA do corpo total e coluna lombar (média de L1-L4), com coeficiente de precisão de 1-2%. Os resultados da DMO foram expressos em gramas por centímetro quadrado e por escores Z, conforme determinado pela Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (Schousboe *et al.*, 2013).

Os participantes com escore-z de  $\geq -2$  foram classificados com valores dentro da normalidade e valores  $\leq -2$  foram definidos como tendo baixa massa óssea para idade (Schousboe *et al.*, 2013).

Para a reconstrução da imagem dos tecidos subjacentes e quantificação do conteúdo mineral ósseo, MGT e massa livre de gordura, foi usado o software enCORE 2008 (versão 12.30) (GE Medical Systems, Madison, Wisconsin, USA).

### 3.11 REGISTRO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram agrupados e digitalizados em tabela do programa Microsoft Office Excel.

### 3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram transferidos para o software de análise estatística Statistica® versão 10, as medidas de tendência central e dispersão estão expressas em:

- médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis contínuas de distribuição simétrica
- medianas, valores mínimo e máximo: mediana (mínimo – máximo) para as de distribuição assimétrica.

A estimativa da diferença das variáveis contínuas e da diferença das variáveis categóricas foi realizada pelos testes Mann-Whitney e T-student.

Para realizar a comparação entre a frequência das variáveis utilizou-se os testes Exato de Fischer e qui-quadrado de Pearson. Para determinar se o consumo alimentar, controle glicêmico e metabólico e nível de atividade física são promotores de alteração da DMO, foi aplicado o modelo de regressão múltipla. Foi considerado significativo o valor de “p” menor ou igual a 0,05.

### 3.13 ÉTICA EM PESQUISA

Este trabalho faz parte de um estudo maior que envolveu uma pesquisa composta por educadores físicos, nutricionistas e médicos.

Foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa um adendo solicitando a autorização da coleta de dados dessa pesquisa, uma vez que foi utilizada a mesma população de estudo do Projeto Intitulado “Influência do horário de prática de exercício aeróbio contínuo e intermitente, relacionado à insulino terapia, na resposta glicêmica de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1”, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná número 44193214-7.0000.0096 (anexo 5).



### 3.14 MONITORIZARÃO DA PESQUISA

Foram respeitados todos os critérios estabelecidos pelo comitê de ética, enviando relatórios da pesquisa a cada seis meses e relatório final.

### 3.15 FOMENTOS PARA A PESQUISA

O presente projeto foi aprovado e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através da chamada ME/CNPq nº091/2013 com um capital para compra de equipamentos de 180.191,00 reais, custeio da pesquisa de 74.860,50 reais e duas bolsas de desenvolvimento tecnológico e industrial.

Bolsa de estudos de mestrado com dois anos de vigência, financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

## 4 RESULTADOS

### 4. 1 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO COM DIABETES *MELLITUS* E GRUPO CONTROLE

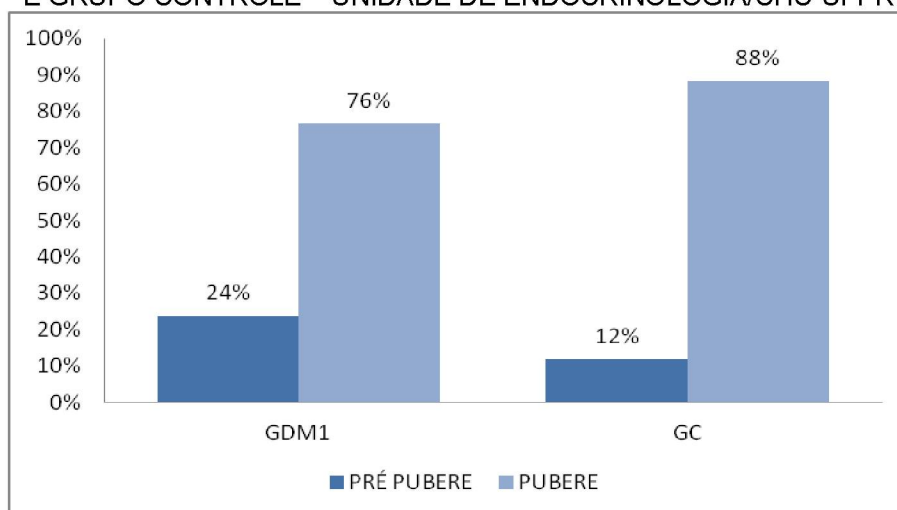
Participaram do estudo 51 crianças e adolescentes, sendo 28 (55%) do sexo feminino e 23 (45%) do sexo masculino, com idade entre nove e 16 anos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos:

- GDM1 (n=34): pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.
- GC (n=17): grupo controle de irmãos saudáveis.

O tempo de doença das crianças e adolescentes com DM1 foi em mediana de 5,3 anos, variando de 1,1 a 13,9 anos e a mediana da dose total de insulina utilizada foi de 1,00 U/kg/dia, variando de 0,55 a 1,76 U/kg/dia. Vinte e nove (85%) participantes utilizavam Glargina como insulina basal, os outros cinco (15%) utilizavam NPH. Em relação à insulina de rápida absorção, 30 (88%) indivíduos utilizavam Asparte ou Lispro e quatro (12%) utilizavam insulina regular. Dezenove (59%) pacientes realizavam o método de contagem de carboidratos nas refeições previamente ao estudo.

A distribuição do estágio puberal está ilustrada no Gráfico 1. Não houve diferença entre as proporções de pré-púberes e púberes ( $p= 0,46$ ) em ambos os grupos.

GRÁFICO 1 - ESTÁDIO PUBERAL – GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR



FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste exato de Fisher:  $p = 0,46$ ; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

No GDM1, 11 (32,3%) participantes relataram história de osteoporose em familiares de primeiro grau e no GC, três (17,6%) ( $p=0,40$ ). Em relação ao histórico de fraturas, 6 (17,6%) participantes do GDM1 e um (5,9%) participante do GC tinham história positiva, sendo todas traumáticas, com cura e sem sequelas ( $p=0,50$ ).

As variáveis antropométricas e composição corporal do GDM1 e do GC estão apresentadas nas Tabela 1. Observou-se menor escore-z do IMC, menor porcentagem de gordura e massa gorda (em % e Kg) com nível de significância limítrofe, no GDM1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E COMPOSIÇÃO CORPORAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

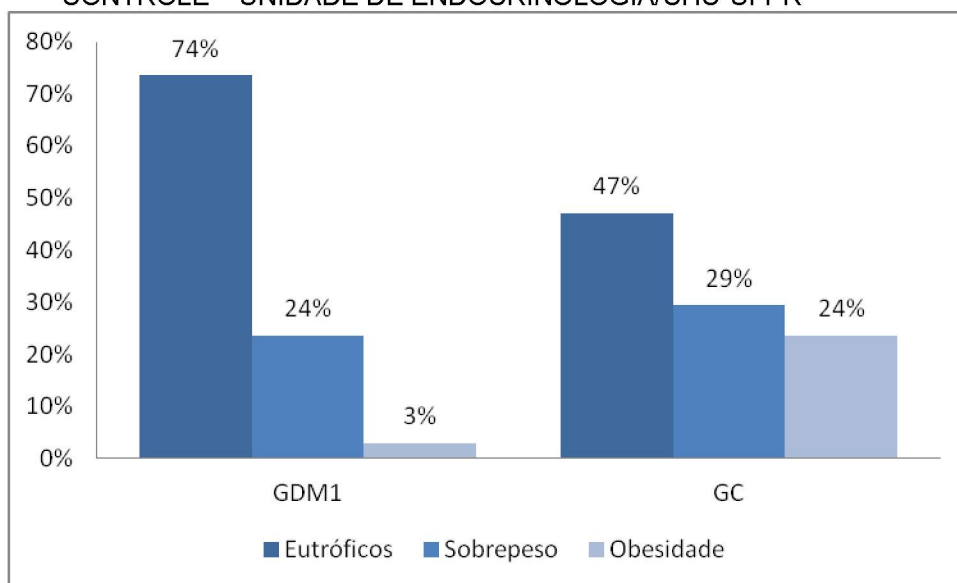
	GDM1 (n=34)	GC (n=17)	p
Idade (anos)	13,1 ± 1,9	12,90 ± 2,5	0,70 <sup>1</sup>
Escore-z da Estatura	-0,63 (-2,13 – 1,73)	0,12 (-1,49 – 2,25)	0,10
Escore-z do IMC	0,31 (-1,92 – 2,01)	1,04 (-0,93 – 3,35)	0,05 <sup>2</sup>
Gordura (%)	24,8 (9,0 – 47,6)	32,2 (13,1 – 46,1)	0,07 <sup>2</sup>
Massa gorda (kg)	9,0 (4,9 – 26,8)	17,2 (3,8 – 47,3)	0,09 <sup>2</sup>
Massa magra (%)	71,3 ± 10,	65,8 ± 10,8	0,07 <sup>1</sup>
Massa magra (kg)	33,9 (20,9 – 61,7)	31,1 (21,7 – 58,6)	0,75 <sup>2</sup>
Tecido ósseo (%)	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,6	0,35 <sup>1</sup>
Tecido ósseo (kg)	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,7	0,71 <sup>1</sup>

FONTE: O autor (2018)

NOTA: <sup>1</sup>Teste t de Student; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; IMC = índice de massa corporal

A avaliação do estado nutricional dos dois grupos está demonstrado no gráfico 2. A maior parte dos pacientes do GDM1 era eutrófico e em comparação com o GDM1 o GC apresentou um número expressivo de indivíduos com obesidade.

GRÁFICO 2 - ESTADO NUTRICIONAL DA AMOSTRA SEGUNDO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA PARA IDADE - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR



FONTE: O autor (2018)

Nota: Teste qui-quadrado de Pearson:  $p = 0,04$ ; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

Quanto à estatura, segundo a OMS, no grupo com diabetes 32 (94,1%) participantes tinham estatura adequada para idade e dois (6,0%) estavam com baixa estatura para idade, no grupo controle todos os indivíduos estavam com estatura adequada para idade ( $p=0,54$ ).

Em relação ao consumo alimentar não houve diferença entre o consumo de carboidrato e lipídio dos grupos, em relação ao consumo de proteína o GDM1 apresentou maior consumo em comparação ao GC. As médias e desvio-padrões do consumo alimentar da amostra são apresentadas na tabela 2.

Conforme as DRIs, 25 (76%) crianças e adolescentes com diabetes apresentaram baixa ingestão diária de cálcio, três (9%) consumo adequado e cinco (15%) consumo elevado, no grupo controle, 13 (76%) apresentaram ingestão inadequada, dois (12%) consumo adequado e dois (12%) consumo elevado ( $p = 1,00$ ).

Em relação ao consumo de fósforo, no GDM1 11 (33%) pacientes apresentaram baixo consumo, seis (18%) apresentaram consumo adequado e 16 (49%) consumo elevado. No GC, quatro (24%) apresentaram baixo consumo, sete (41%) apresentaram consumo adequado e seis (35%) consumo elevado ( $p=0,21$ ). Dezenove (58%) pacientes do GDM1 apresentaram alto consumo de magnésio e oito (24%) consumo adequado, valor semelhante ao encontrado no GC, onde nove (52%) apresentaram consumo elevado e três (18%) consumo adequado ( $p=0,63$ ). Nenhum dos indivíduos que apresentou consumo elevado dos micronutrientes ultrapassou o limite superior tolerável proposto pelas DRIs.

Em relação ao consumo de sódio, no GDM1 26 (79%) pacientes apresentaram consumo elevado e sete (21%) consumo adequado, enquanto no GC 15 (88%) indivíduos apresentaram consumo elevado e dois (12%) consumo adequado ( $p=0,41$ ).

TABELA 2 - CONSUMO ENERGÉTICO, DE MACRONUTRIENTES E DE MICRONUTRIENTES - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

	GDM1 (n=34)	GC (n=17)	p
Consumo energético total (kcal)	1799,1 $\pm$ 296,3	2026,6 $\pm$ 391,7	0,02 <sup>1</sup>
CHO (g)	53,7 $\pm$ 5,7	56,2 $\pm$ 6,6	0,16 <sup>1</sup>
LIP (g)	25,3 $\pm$ 5,1	27,8 $\pm$ 8,5	0,21 <sup>1</sup>
PTN (g)	21,0 $\pm$ 4,30	15,7 $\pm$ 2,4	<0,001 <sup>1</sup>
Cálcio (mg)	943,3 (183,1 – 2840,7)	967,7 (583,0 – 2081,5)	0,46 <sup>2</sup>
Fósforo (mg)	1382,7 (620,5 – 2938,6)	1248,7 (914,4 – 1944,7)	0,68 <sup>2</sup>
Magnésio (mg)	328,9 $\pm$ 81,9	296,6 $\pm$ 40,9	0,13 <sup>1</sup>
Sódio (mg)	3380,8 (1335,1 – 8487,8)	2568,4 (1741,5 – 4526,5)	0,09 <sup>2</sup>

FONTE: O autor (2018)

NOTA: <sup>1</sup>Teste t de Student <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle CHO - Carboidrato; LIP - Lipídio; PTN - Proteína

Somente 15 (46%) indivíduos do GDM1 e cinco (29%) do GC apresentaram consumo energético diário adequado de acordo o recomendado para a idade e peso ( $p=0,39$ ). Os valores de adequação do consumo energético diário estão apresentados na tabela 3.

TABELA 3 - ADEQUAÇÃO DO CONSUMO ENERGÉTICO TOTAL DE ACORDO COM A NECESSIDADE ENERGÉTICA DIÁRIA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

Consumo energético/dia	GDM1(n=34)	GC(n=17)
Baixo	6 (18,2%)	4 (23,5%)
Adequado	15 (45,4%)	5 (29,4%)
Alto	12 (36,4%)	8 (47,1%)

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson:  $p = 0,54$

Na tabela 4 estão apresentados a distribuição do consumo de macronutrientes. Considerando a adequação de todos os macronutrientes, os grupos apresentaram grande variação de consumo, apenas dois (6%) participantes do grupo com diabetes e quatro (23%) indivíduos do grupo controle obtiveram consumo adequado tanto de proteína quanto de carboidrato e lipídio.

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DO CONSUMO DE MACRONUTRIENTES - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

	GDM1(n=34)			GC(n=17)		
	Abaixo	Adequado	Acima	Abaixo	Adequado	Acima
CHO	27%(9)	27%(9)	46%(15)	6%(1)	94%(16)	0
LIP	61%(20)	33%(11)	6%(2)	59%(10)	24%(4)	18%(3)
PTN	0	55%(18)	45%(15)	0	100%(17)	0

FONTE: O autor (2018)

Nota: CHO - Carboidrato; LIP - Lipídio; PTN - Proteína

Os parâmetros metabólicos relacionadas ao diabetes e ao metabolismo ósseo estão apresentadas na Tabela 5.

Em relação ao controle glicêmico dos participantes com diabetes somente dois (6%) apresentaram glicemia de jejum de até 145 mg/dl. Três (9%) participantes tinham HbA1c adequada, os outros 31 (91%) apresentavam HbA1c acima do recomendado pelo ISPAD (recomendação HbA1c: abaixo de 7,5%).

O GDM1 apresentou menores níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, osteocalcina, CTX e triglicerídeo, e maior nível sérico de creatinina quando comparado ao GC.

Em relação ao fósforo sérico do grupo com diabetes, 28 (82%) participantes estavam com níveis adequados e seis (18%) estavam com níveis acima do recomendado, no GC 12 (71%) participantes estavam com níveis adequados e cinco (29%) estavam com níveis acima do recomendado.

Independentemente do grupo, todos os participantes apresentaram níveis séricos adequados de cálcio, magnésio, ureia e creatinina.

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

	GDM1 (n=34)	GC (n=17)	p
CT (mg/dL)	169,5 ± 36,6	158,9 ± 23,5	0,28 <sup>1</sup>
HDL (mg/dL)	54,1 ± 13,7	44,0 ± 8,8	< 0,001 <sup>1</sup>
LDL (mg/dL)	99,6 ± 25,0	96,2 ± 17,4	0,61 <sup>1</sup>
TG (mg/dL)	71,6 (33,0 – 296,0)	98,0 (32,0 – 139)	0,01 <sup>2</sup>
HbA1c (%)	9,8 ± 1,5	5,0 ± 0,2	< 0,001 <sup>1</sup>
Glicose (mg/dL)	270,3 ± 84,8	83,6 ± 8,2	< 0,001 <sup>2</sup>
Cortisol (ug/dL)	10,1 (4,2 – 20,2)	9,3 (3,7 – 47,0)	0,65 <sup>2</sup>
Vitamina D (ng/mL)	22,4 (10,9 – 57,0)	24,5 (15,2 – 44,3)	0,28 <sup>2</sup>
Cálcio (mg/dL)	9,4 ± 0,4	9,7 ± 0,4	< 0,01 <sup>1</sup>
Fósforo (mg/dL)	4,4 ± 0,8	4,9 ± 0,7	0,03 <sup>1</sup>
Magnésio (mg/dL)	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,1	0,14 <sup>1</sup>
PTH (pg/ml)	39,8 (17,7 - 99,9)	38,0 (25,7 - 103,1)	0,92 <sup>2</sup>
Fosfatase Alcalina (U/L)	206,0 (67,0 – 449,0)	203,0 (66,0 – 379,0)	0,96 <sup>2</sup>
IGF-1 (ng/mL)	267,6 (87,1 – 582,0)	354,9 (46,6 – 614,2)	0,09 <sup>2</sup>
Osteocalcina (ng/mL)	55,8 (9,1 – 206,0)	100,2 (22,1 – 197,1)	0,02 <sup>2</sup>
CTX (ng/mL)	0,94 (0,19 – 2,82)	1,54 (0,32 – 2,48)	0,03 <sup>2</sup>
Uréia (mg/dL)	27,9 ± 8,6	26 ± 5,9	0,43 <sup>1</sup>
Creatinina (mg/dL)	0,82 (+0,13)	0,72 ± 0,11	< 0,01 <sup>1</sup>

FONTE: O autor (2018)

NOTA: <sup>1</sup>Teste t de Student; <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney; Valores de referência: CT (Colesterol total): >200mg/dL; HDL (Colesterol HDL): >40mg/dL; LDL (Colesterol LDL): <130 mg/dL; TG (Triglicerídeos): 0-9 anos <100mg/dl, 10-19 anos <130mg/dL Glicose: 145 mg/dL para Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1, 99mg/dL para Grupo controle; Cortisol: 3,7-19,4ug/dL; Vitamina D: >30 ng/mL; Cálcio: 8-10,5mg/dL; Fósforo: 2 -12 anos - 4,5-5,5mg/dL, > 12 anos - 2,3-4,7mg/dL; Magnésio: 1,6-2,6mg/dL; PTH: 15-68 pg/ml; Fosfatase alcalina: 2 a 10 anos: 100 a 320 U/L, Masculino: 12 a 18 anos: 100 a 390 U/L, Feminino: 12 a 18 anos: 100 a 320; IGF-1: Masculino 09 a 12 anos - 110-565 ng/mL; 12 a 16 anos - 202-957 ng/mL; Feminino: 09 a 12 anos - 117-771 ng/mL; 12 a 16 anos - 261-1096 ng/mL; Osteocalcina: 11-48ng/mL; CTX (Telopetideo C-terminal): Feminino: < 0,650 ng/mL; Masculino < 0,850 ng/mL; Uréia: 15-44 mg/dL; Creatinina: mg/dL: <12 anos: 0,5-1 mg/dL, >12 anos: Feminino: 0,6-1,1 mg/dL, Masculino 0,7-1,3 mg/dL.

Tanto o GDM1 quanto o GC apresentou níveis adequado de fosfatase alcalina, PTH e cortisol. Em relação ao CTX, 22 (64,7%) pacientes do GDM1 e 15 (88,2%) do GC apresentaram níveis altos. A distribuição dos marcadores bioquímicos de acordo com os níveis de adequação está apresentada na tabela 6.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO SEGUNDO ADEQUAÇÃO DOS MARCADORES BIOQUÍMICOS - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

Marcadores bioquímicos	GDM1		GC		p
	Adequado	Acima	Adequado	Acima	
Fosfatase Alcalina	76,5% (26)	23,5% (8)	76,5% (13)	23,5% (4)	1,00
Osteocalcina	41,2% (14)	58,8% (20)	23,5% (4)	76,5% (13)	0,35
CTX	35,3% (12)	64,7% (22)	11,8% (2)	88,2% (15)	0,10
Cortisol	97,1% (33)	2,9% (1)	94,1% (16)	5,9% (1)	1,00
PTH	85,3% (29)	14,7% (5)	88,2% (15)	11,8% (2)	1,00

NOTA: Valores de referência: Fosfatase alcalina: <12 anos 500U/L, >12 anos 40-150U/L; Osteocalcina: 11-48ng/mL; CTX (Telopeptídeo C-terminal): Mulheres: <0,650 ng/mL e Homens: < 850 ng/mL Cortisol: 3,7-19,4ug/dL; PTH: 15-68 pg/mL

NOTA: <sup>1</sup>Teste t de Student <sup>2</sup>Teste de Mann-Whitney

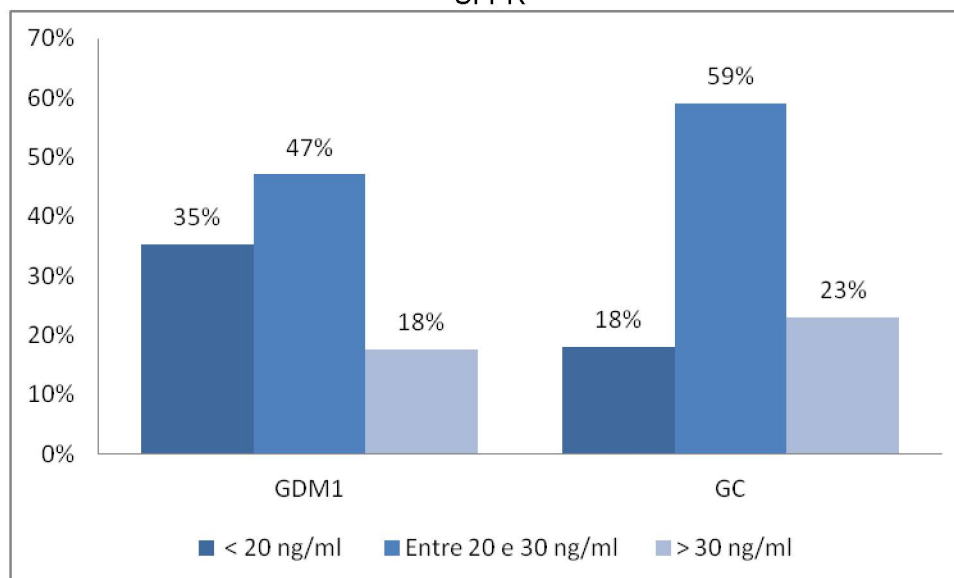
FONTE: O autor (2018)

Quanto ao IGF-1, no GDM1 23 (67,6%) indivíduos estavam com níveis adequados, 10 (29,4%) com níveis baixos e um (2,9%) com níveis acima do recomendado, no GC, 14 (82,3%) indivíduos estavam com níveis adequados e três (17,6%) com níveis abaixo do recomendado (p = 0,48).

Os níveis séricos de vitamina D foram semelhantes nos dois grupos (p=0,42). A distribuição está apresentada no gráfico 3.



GRÁFICO 3 - NÍVEL DE VITAMINA D SÉRICA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR



FONTE: O autor

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson:  $p=0,42$ ; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

Ao avaliar a adequação dos níveis de vitamina D séricos, considerando as recomendações para indivíduos com DM1 (Vitamina D:  $>30\text{ng/mL}$ ), somente 18% (6) dos portadores de DM1 apresentavam níveis adequados e considerando as recomendações para população geral (Vitamina D  $>20\text{mg/mL}$ ) 82% (14) dos indivíduos do GC apresentaram níveis adequados.

Dez (29,4%) indivíduos do GDM1 e nove (52,9%) do GC apresentaram dislipidemia, segundo os critérios do NHLBI (2011). Os dados referentes ao perfil lipídico dos dois grupos estão apresentados na tabela 7.

TABELA 7 - PERFIL LIPÍDICO - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

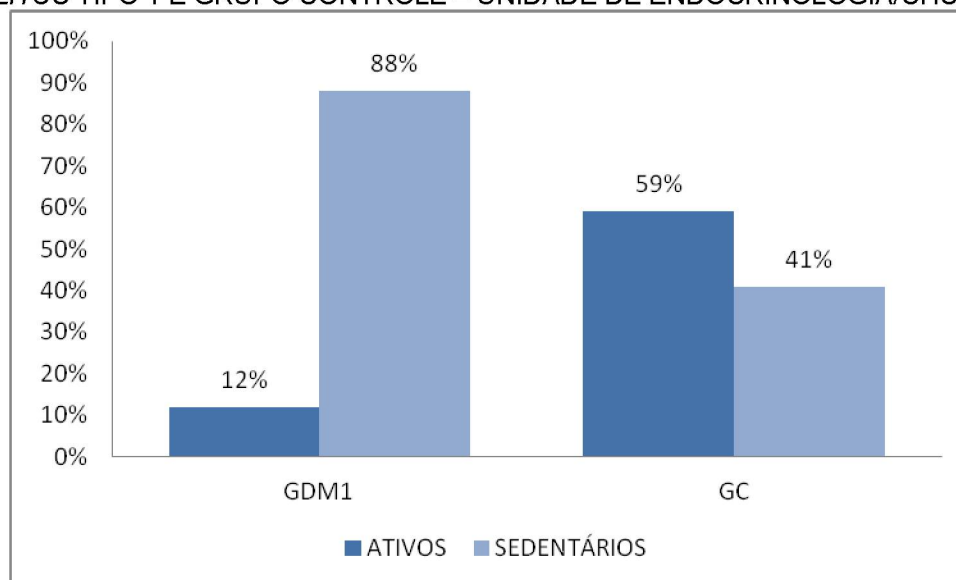
	GDM1(n=34)			GC (n=17)		
	Nível aceitável	Nível limítrofe	Nível anormal	Nível aceitável	Nível limítrofe	Nível anormal
CT	62%(21)	20%(7)	18%(6)	76%(13)	18%(3)	6%(1)
HDL	73%(25)	15%(5)	12%(4)	53%(9)	6%(1)	41%(7)
TG	82%(28)	12%(4)	6%(2)	29%(5)	59%(10)	12%(2)
LDL	70%(24)	12%(4)	18%(6)	71%(12)	23%(4)	6%(1)

NOTA: Valores de referência: CT(Colesterol total):  $>200\text{mg/dL}$ ; HDL(Colesterol HDL): $>40\text{mg/dL}$ ; LDL(Colesterol LDL):  $<130\text{mg/dL}$ ; TG(Colesterol TG): 0-9 anos  $<100\text{mg/dL}$ , 10-19 anos  $<130\text{mg/dL}$

FONTE: O autor (2018)

No que se refere à atividade física, observou-se no GDM1 maior frequência de sedentarismo ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 - NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR



FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste exato de Fisher:  $p < 0,001$ ; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

#### 4.2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA NOS PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

Observou-se no GDM1 menor escore-z de massa óssea de corpo total, e escore-z de massa óssea de coluna com nível de significância limítrofe. A tabela 8 resume a comparação entre a DMO dos dois grupos.

TABELA 8 - DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA E CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

	GDM1 (n=34)	GC (n=17)	P
DMO corpo total (g/cm <sup>2</sup> )	1,02 (0,85 – 1,22)	1,08 (0,84 – 1,29)	0,30
DMO coluna (g/cm <sup>2</sup> )	0,95 (0,60 – 1,34)	0,90 (0,68 – 1,41)	0,88
DMO corpo total (escore-z)	0,00 (-1,70 – 2,30)	0,90 (-1,30 – 6,00)	< 0,001
DM coluna (escore-z)	-0,60 (-2,20 – 1,70)	0,40 (-1,80 – 3,40)	0,08

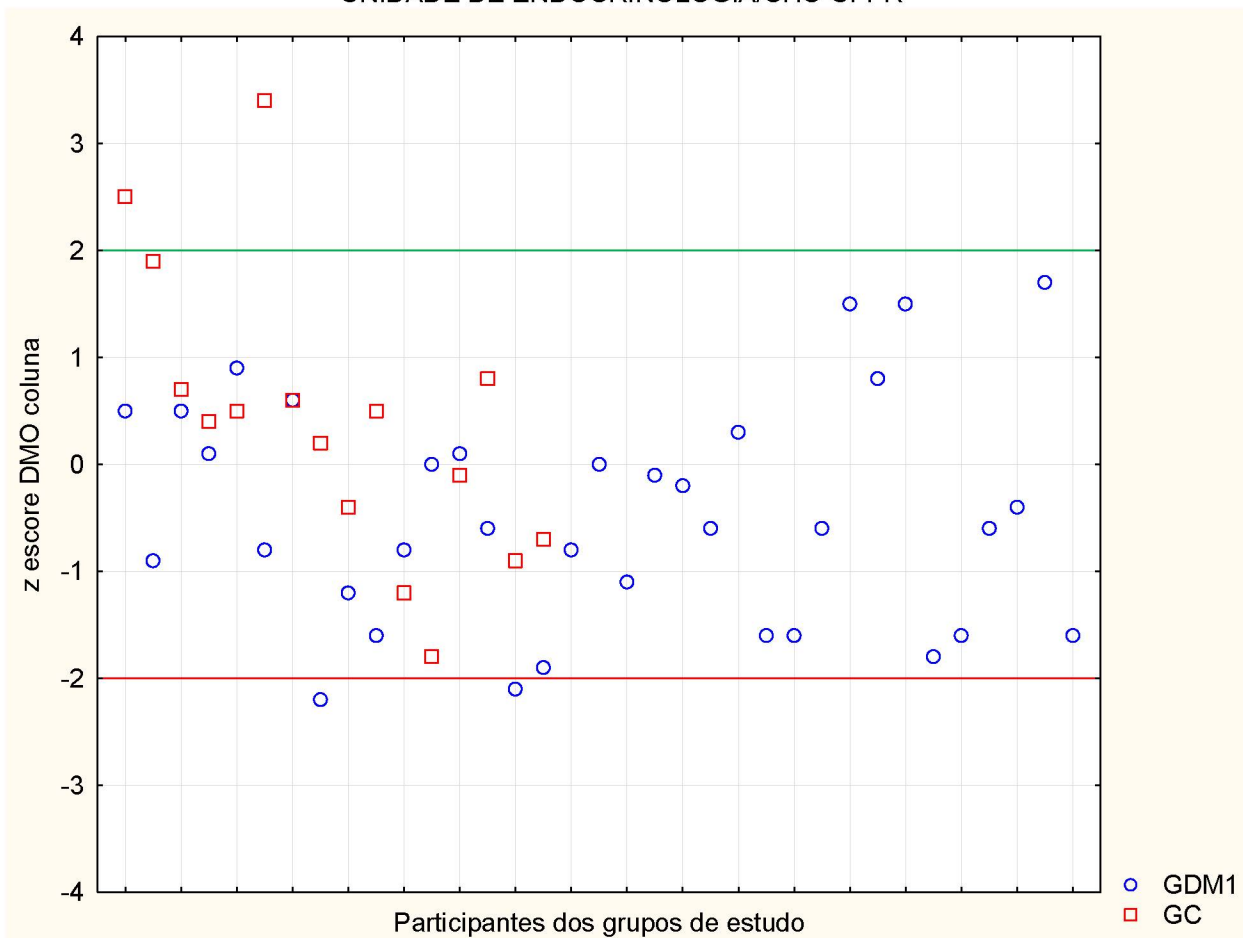
FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste de Mann-Whitney; DMO - Densidade mineral óssea

O Gráfico 5 ilustra a distribuição das medidas do escore-z da DMO da coluna. Dentre os 34 pacientes do GDM1, apenas dois (5,9%) apresentaram baixa massa óssea da coluna para a idade (escore-z < -2) e 10 (29,4%) apresentaram escore-z entre -1 e -2. No GC, apenas dois (11,7%) indivíduos estavam entre o escore-z -1 e -2.

Os dois pacientes do GDM1 que apresentaram baixa massa óssea da coluna eram púberes com idade óssea compatível com a idade cronológica, sendo um do sexo masculino, com tempo de doença de 12 anos e o outro do sexo feminino, com tempo de doença de cinco anos. Ambos eram sedentários, estavam eutróficos e apresentavam adequada estatura para as idades. A menina apresentou consumo adequado dos três macronutrientes e baixo consumo de cálcio enquanto o menino apresentou consumo adequado de carboidrato e cálcio, baixo consumo de lipídio e alto consumo de proteína. Em relação aos parâmetros bioquímicos, ambos apresentaram HbA1c de 7,4%, osteocalcina e CTX acima do esperado e vitamina D abaixo de 30 ng/mL.

GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

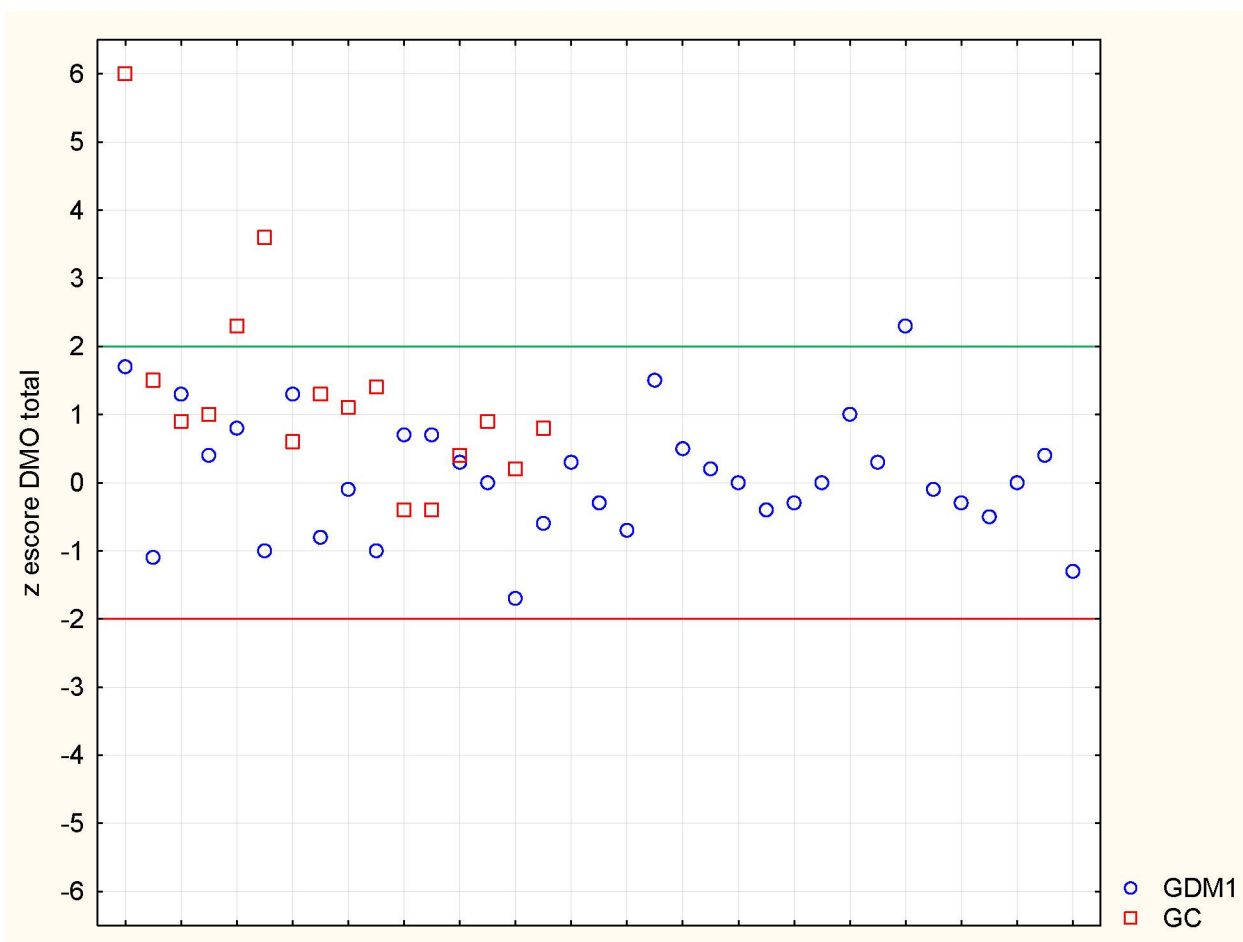


FONTE: O autor (2018)

Nota: DMO - Densidade mineral óssea; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

O Gráfico 6 ilustra a distribuição das medidas do escore-z da DMO de corpo total. Todos os participantes do estudo apresentaram adequada massa óssea de corpo total para a idade. Um paciente apresentou escore-z da DMO de corpo total com valor discrepante (6,00), foram realizados teste estatísticos excluindo este paciente da amostra e a exclusão não alterou os resultados das análise.

GRÁFICO 6 – DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

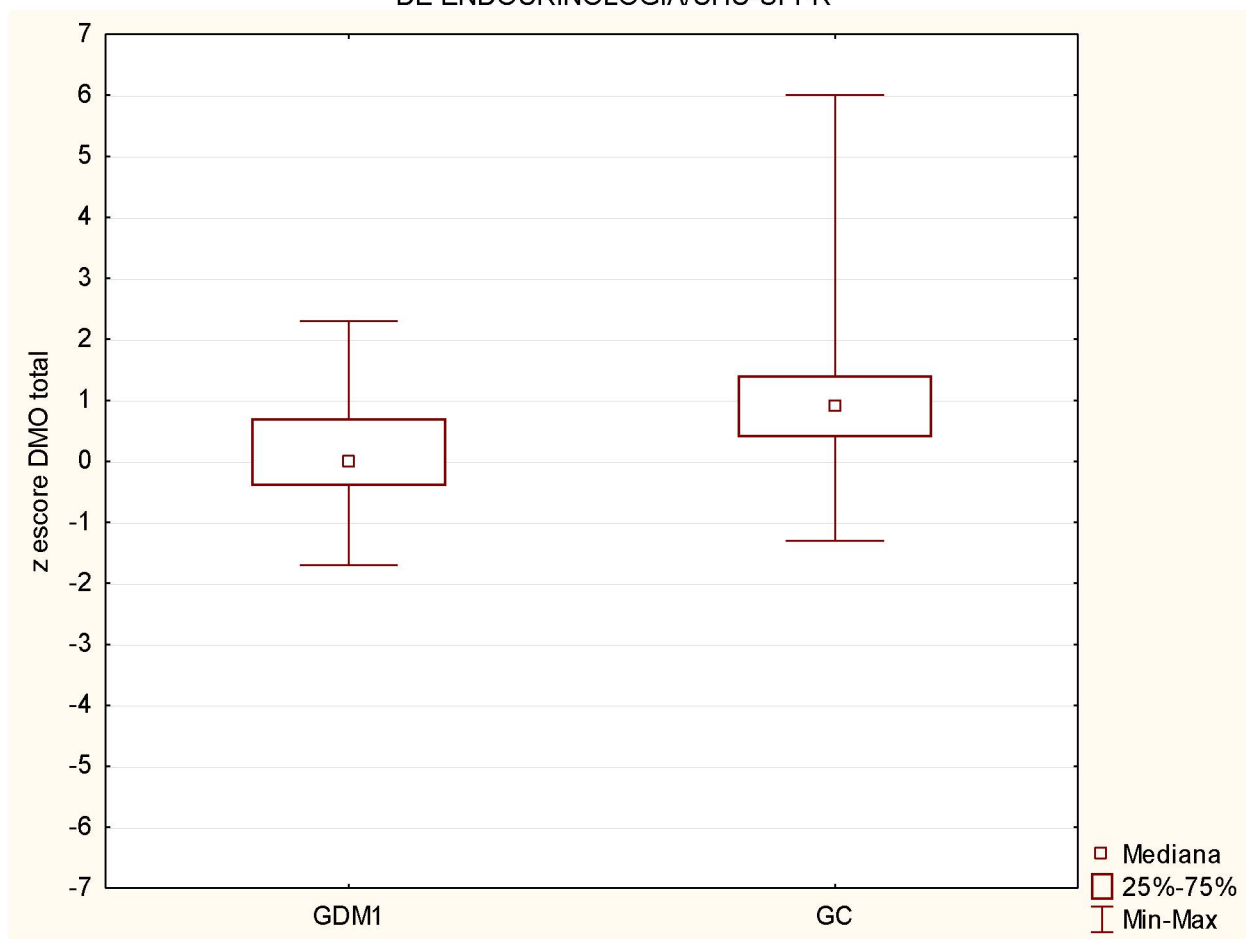


FONTE: O autor (2018)

Nota: DMO - Densidade mineral óssea; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

O Gráfico 7 ilustra as medidas do escore-z da DMO de corpo total nos grupos de estudo. A mediana do escore-z da DMO de corpo total foi menor no GDM1 ( $p < 0,001$ ).

GRÁFICO 7 – MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE CORPO TOTAL - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

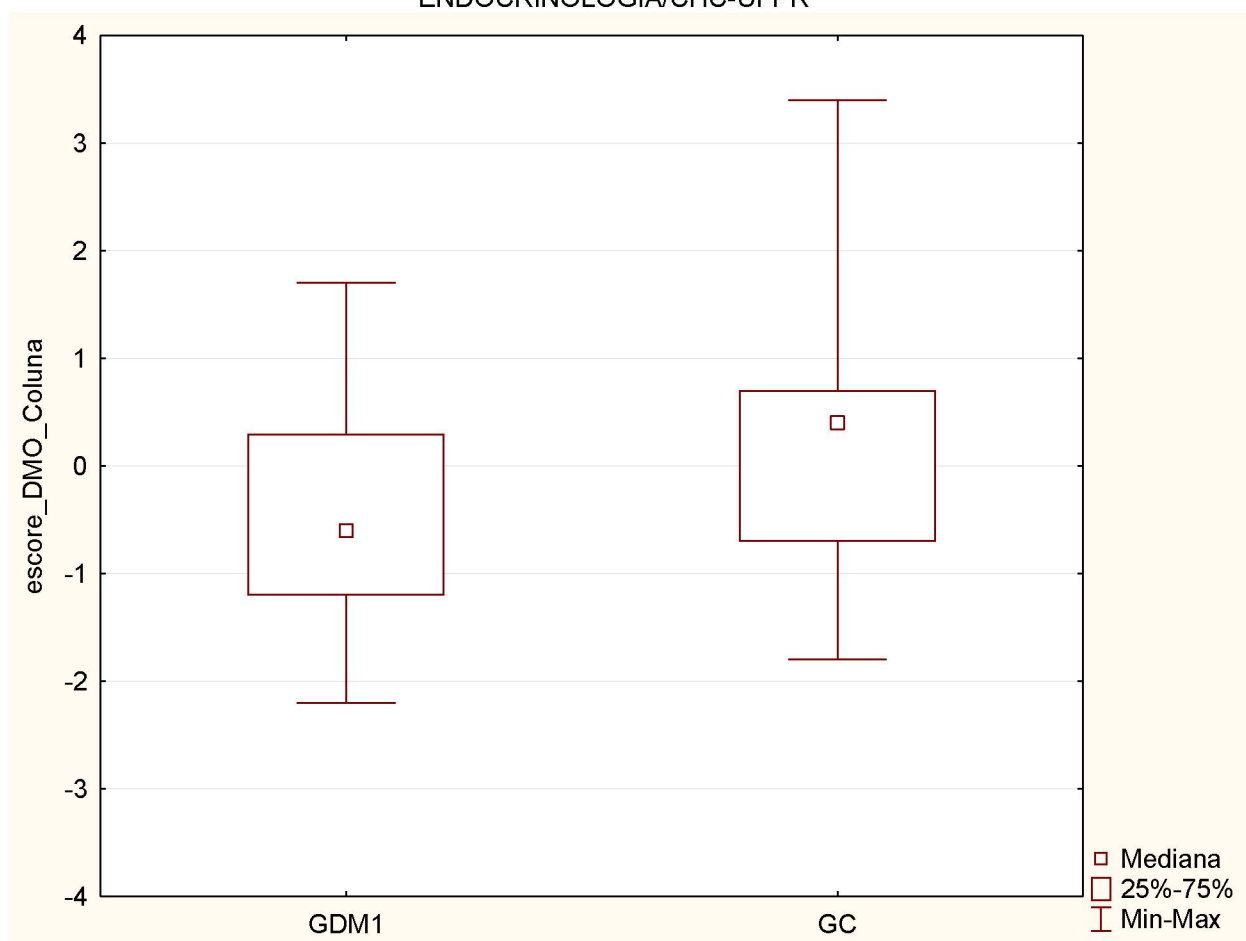


FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste de Mann-Whitney:  $p < 0,001$ ; DMO - Densidade mineral óssea; GDM1 - Grupo com Diabetes *Mellitus* tipo 1; GC - Grupo controle

O Gráfico 8 ilustra as medidas do escore-z da DMO da coluna nos grupos de estudo. A mediana do escore-z de massa óssea de coluna não apresentou diferença entre os grupos.

GRÁFICO 8 – MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA - GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E GRUPO CONTROLE – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR

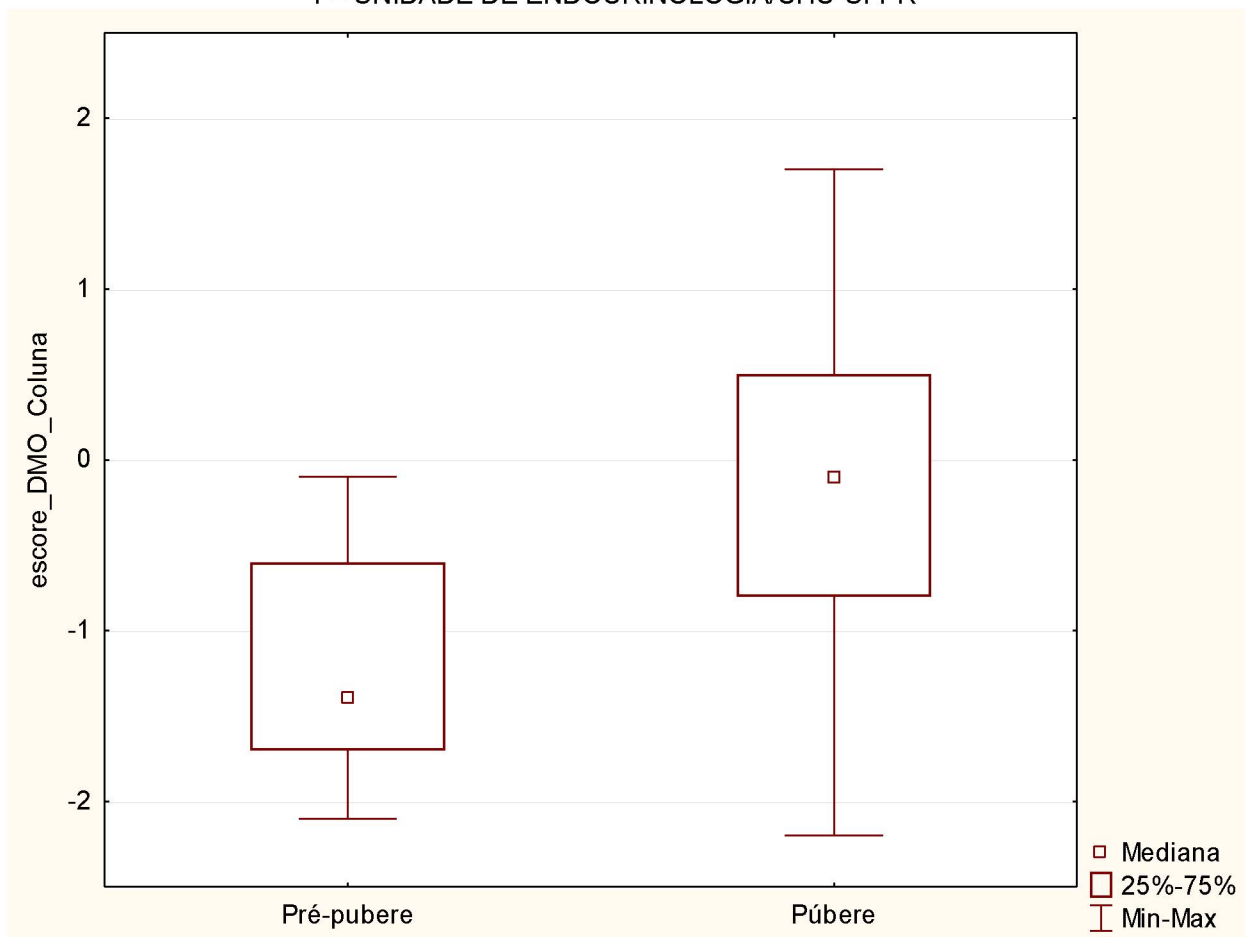


FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste de Mann-Whitney:  $p = 0,08$ ; DMO - Densidade mineral óssea

Na análise das crianças e adolescentes do GDM1 observou-se diferença no escore-z da DMO da coluna apenas de acordo com o estágio puberal, com maior escore-z da DMO nos púberes (Gráfico 9).

GRÁFICO 9 – MEDIDAS DO ESCORE-Z DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA DE ACORDO COM O ESTÁDIO PUBERAL- GRUPO DE PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 – UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA/CHC-UFPR



FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste de Mann-Whitney:  $p = 0,001$ ; DMO - Densidade mineral óssea

Utilizou-se o modelo de Regressão Múltipla para explicar a variabilidade da DMO de corpo total no GDM1. Foi avaliado a influência do sexo, estágio puberal, tempo de diagnóstico, controle glicêmico, nível de vitamina D sérica, consumo de cálcio, escore-z do IMC e nível de atividade física, na alteração da DMO. Observou-se que o escore-z do IMC foi responsável por 39% da variação da escore-z da DMO de corpo total e esta variável associada à classificação da atividade física, tempo de diagnóstico, estágio puberal e consumo de cálcio responderam por 60% da variação do escore-z da DMO total ( $p = 0,02$ ).



Considerando avaliar os mesmos fatores na alteração da DMO de coluna, observou-se que o escore-z do IMC foi responsável por 44% da variação da escore-z da DMO da coluna e esta variável associada ao estágio puberal responderam por 52% da variação do escore-z da DMO de coluna ( $p < 0,01$ ).

## 5 DISCUSSÃO

Muitos estudos com portadores de DM1 nesta faixa etária encontram que neste período da vida os indivíduos estão com massa óssea adequada para a idade (Onder *et al.*, 2013; Khoshhal *et al.*, 2015; Mosso *et al.*, 2016). Porém, assim como verificado no presente trabalho, outros estudos, mostram que neste momento os portadores de DM1 já apresentam menor massa óssea que os indivíduos sem diabetes (Joshi *et al.*, 2013; Loureiro *et al.*, 2014; Khoshhal *et al.*, 2015; Mosso *et al.*, 2016; Tsentidis *et al.*, 2016).

Muitos fatores têm sido estudados quanto ao impacto do DM1 na DMO. Tempo de doença, sexo, estágio puberal, controle glicêmico, parâmetros clínicos, ingestão de micronutrientes e macronutrientes e atividade física são os fatores com maior influência nas alterações (Khoshhal *et al.*, 2015; Mosso *et al.*, 2016; Raisingani *et al.*, 2017).

No presente estudo, no GDM1 a variação no escore-z da DMO de corpo total foi influenciada pelo escore-z do IMC associado ao estágio puberal, tempo de diagnóstico, consumo de cálcio e nível de atividade física ( $p < 0,02$ ). A variação no escore-z da DMO de coluna sofreu influência somente do escore-z do IMC associado ao estágio puberal ( $p < 0,01$ ).

A DMO do GDM1 aumentou conforme o aumento do IMC, mostrando que o crescimento e o ganho de peso promovem aumento de massa óssea. Poucos autores avaliam a relação entre escore-z do IMC e massa óssea, no entanto, Van Leeuwen *et al.* (2017) realizou uma revisão sistemática sobre a diferença entre a massa óssea de crianças com peso adequado e a massa óssea de crianças com sobrepeso e obesidade, e de acordo com a pesquisa as crianças com sobrepeso e obesidade tendem a ter maior DMO, provavelmente pelo aumento de carga mecânica gerada pelo excesso de peso. Visto isso, novos estudos poderiam ser feitos para mostrar as consequências do excesso de peso na infância sobre a qualidade e força dos ossos.

Ao avaliar a composição corporal pelo IMC/idade, o GDM1 apresentou melhor estado nutricional que o GC, com maior proporção de eutrofia. Este resultado difere da maioria dos estudos, que demonstram que a composição corporal dos indivíduos com DM1 é similar à do resto da população. Este resultado pode ter divergido pelo fato do grupo controle ser pequeno e apresentar grande parte da

amostra com sobrepeso ou obesidade (Liu *et al.*, 2003; Maggio *et al.*, 2010; Mosso *et al.*, 2016).

Os índices elevados de sobrepeso e obesidade do GC são semelhantes à pesquisas atuais que mostram que a obesidade infantil aumentou nos últimos anos. Em uma revisão publicada no *The Lancet* em 2017, Ezzati *et al.*, avaliaram 2416 estudos que mensuraram o IMC/idade de indivíduos com idade entre 5 e 19 anos do ano de 1975 ao ano de 2016. A pesquisa analisou o estado nutricional de cerca de 130 milhões de pessoas e verificou que o número de obesos aumentou mais de 10 vezes neste período. Ainda segundo a pesquisa, se as tendências atuais continuarem, haverá mais crianças e adolescentes com obesidade do que com desnutrição moderada e grave até 2022. Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade têm risco significativamente maior de desenvolver problemas futuros de saúde como síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardíacas. Abordagens visando a prevenção e tratamento através de mudança de estilo de vida são necessárias para frear o avanço desses índices (Sabin; Kiess, 2015; Ezzati *et al.*, 2017).

O escore-z da DMO da coluna do GDM1 apresentou diferença de acordo com o estágio puberal, fato esperado pois é durante a puberdade que se adquire grande parte da massa óssea total. Sendo assim neste estágio de vida é importante garantir ao indivíduo condições favoráveis para o ganho de massa adequado, tais como: controle glicêmico, vitamina D sérica adequada, adequado consumo de cálcio e atividade física regular.

Joshi *et al.* (2013) avaliaram indivíduos com idade entre 12 a 45 anos com DM1 e encontraram que mulheres têm uma menor DMO de corpo total em comparação com homens e que quanto menor a idade no diagnóstico menor é a massa óssea. No presente estudo a massa óssea foi semelhante independente do sexo e da idade no diagnóstico.

O DM1 promove diferentes alterações na formação e reabsorção óssea. Por este motivo no presente estudo foi avaliado se o tempo de diagnóstico teria influência na menor massa óssea da amostra, e os resultados mostraram que o tempo influenciou na alteração do escore-z da DMO de corpo total. Situação semelhante foi encontrada por Mosso *et al.* (2016). No seu estudo a DMO apresentou correlação com o tempo de diagnóstico, cálcio sérico e consumo de proteína. Esta correlação foi avaliada por meio do modelo de regressão múltipla que

mostrou que o aumento de cálcio sérico, maior tempo de doença e aumento do consumo de proteína explicaram 62% da variabilidade na DMO da coluna na população estudada. Situação divergente foi encontrada por Çamurdan *et al.* (2007), que comparou a DMO da coluna de indivíduos com DM1 recém diagnosticado e indivíduos com DM1 com tempo de diagnóstico médio de 3,6 anos, e não encontrou diferença na massa óssea de acordo com o tempo de diagnóstico.

A alimentação saudável é essencial para adquirir um melhor controle glicêmico e prevenir complicações crônicas. Diferentemente das recomendações das DRIs e do ISPAD a população estudada apresentou consumo alimentar inadequado independentemente do sexo, idade e do fato de ser portadora ou não de diabetes. Os resultados dos estudos comparando a ingestão dietética em jovens com DM1 com jovens sem DM1 são divergentes. Alguns estudos sugerem uma melhor qualidade da dieta de indivíduos com DM1, enquanto outros relatam não haver diferença entre a alimentação de indivíduos com DM1 e sem DM1 (Rovner e Nansel, 2009; Maffeis *et al.*, 2012; Katz *et al.*, 2014; Nansel *et al.*, 2015).

Neste estudo somente 6% do GDM1 atendeu às recomendações de consumo de carboidrato, lipídeo e proteína propostas pelo ISPAD, resultado similar ao encontrado por Katz *et al.* (2014), o qual analisou a alimentação de 252 crianças e adolescentes com DM1 e verificou que apenas 11,5% da população estava consumindo a quantidade adequada de todos os macronutrientes. Este resultado demonstra baixa adesão às orientações nutricionais, tornando necessária a criação de estratégias de promoção da alimentação saudável que promovam mudança de hábitos alimentares.

Helgeson *et al.* (2006) avaliou a dieta de 132 adolescentes entre 10 e 14 anos com DM1 e de 131 da mesma idade sem DM1 e observou que a dieta dos adolescentes com diabetes apresentava maior porcentagem de gordura e proteína e menor porcentagem de carboidratos em relação ao grupo controle. Este fato é justificado pela inadequada informação amplamente divulgada no passado por profissionais da saúde de que o carboidrato deveria ser restringido na dieta do portador de DM1, o que leva ao maior consumo de alimentos ricos em gordura e proteína em substituição aos alimentos fontes de carboidratos. Neste estudo o consumo de lipídeos e carboidratos foi similar nos dois grupos, mas o GDM1 teve um consumo maior de proteína do que o GC.

No presente estudo a massa óssea não teve correlação com o consumo de nenhum macronutriente, Maggio *et al.* (2010) também investigou a relação entre alimentação e massa óssea de indivíduos com DM1 e não encontrou nenhuma relação entre DMO e consumo de carboidrato, proteína, lipídeo e cálcio.

Entretanto, neste estudo o escore-z da DMO de corpo total foi influenciado pelo consumo de cálcio. Diferentes autores demonstraram que o consumo deste micronutriente influencia na formação óssea e que o menor consumo está relacionado ao aumento do risco de osteoporose e fraturas (Bueno e Czepielewski 2008; Eicher-miller *et al.*, 2011; Mesias *et al.*, 2011; Rizzoli 2014; Suriawati *et al.*, 2016). Um estudo realizado com 289 adolescentes avaliou os consumos de cálcio e vitamina D e os relacionou com o conteúdo mineral ósseo. O estudo verificou que indivíduos com um consumo mais alto de vitamina D e cálcio apresentaram conteúdo mineral ósseo significativamente mais elevado que os indivíduos com baixo consumo do mineral (Suriawati *et al.*, 2016).

Apesar da necessidade do consumo de cálcio, tanto a população com DM1 quanto o GC apresentaram consumo abaixo do recomendado, fato que tem sido relatado em diferentes estudos (Bueno, Czepielewski e Raimundo, 2010; Peterlik *et al.*, 2009; Pettifor, 2014). O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos realizou um levantamento da dieta de crianças de todo o país na faixa de 9 a 13 anos e verificou que somente 15% dos meninos e 22 % das meninas realizaram o consumo de cálcio de acordo com o esperado (Bailey *et al.*, 2010).

Situação equivalente foi encontrada em crianças com DM1. No estudo *SEARCH for Diabetes in Youth*, que avaliou o consumo de cálcio de 1.510 portadores de DM1 com idade entre 10 a 22 anos, somente 63,2% dos participantes de 10 a 14 anos e 54,9% dos participantes maiores de 14 anos atenderam às recomendações de consumo de cálcio (Mayer-Davis *et al.*, 2006).

Estudos mostram que o menor consumo de cálcio está relacionado ao menor consumo de leite pelos jovens (Bueno e Czepielewski 2008; Feferbaum, Abreu e Leone, 2012; Handel e Heitmann, 2015). Segundo Czeckuk *et al.* (2017), cerca de 75% da demanda de cálcio é advinda do consumo de leite e produtos lácteos na dieta das crianças, no entanto seu consumo vem diminuindo e sendo substituído principalmente por bebidas gaseificadas. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos realizou uma pesquisa com adolescentes do nono ao décimo segundo ano escolar sobre os comportamentos

que promovem aumento no risco de complicações à saúde e mortalidade no futuro e encontrou que apenas 14,9% dos alunos do ensino médio ingeriam três ou mais copos de leite por dia e que o consumo de leite diminuiu ao mesmo tempo que o consumo de refrigerantes aumentou, o que aumentou o risco de osteoporose (Eaton *et al.*, 2012).

Em relação a HbA1c, a população com DM1 apresentou valores superiores aos recomendados, com média de 9,77%. Como visto, a população com DM1 teve baixa adesão à dieta e ao exercício físico, fatores que auxiliam no controle glicêmico. Além disso, outros fatores podem contribuir para as alterações glicêmicas, como as mudanças hormonais e resistência à insulina que ocorrem nesta faixa etária, fatores emocionais, socioeconômicos e falta de supervisão ou dificuldade de supervisão dos pais.

Muitos autores apoiam a ideia de que uma menor massa óssea tem relação com pior controle glicêmico (Joshi *et al.*, 2013; Tsentidis *et al.*, 2016). No presente estudo, apesar da média de hemoglobina glicada mostrar-se alta, ela não teve relação com a massa óssea. Loureiro *et al.* (2014) encontrou situação similar com outro grupo de brasileiros com idade entre seis e 20 anos e com DM1 e Onder *et al.* (2013) avaliou a massa óssea de 100 indivíduos com DM1 entre 4 e 19 anos e o controle metabólico também não levou a alterações na massa óssea, sugerindo que o controle glicêmico não é o principal fator na patogênese da perda óssea no DM1.

No presente estudo a massa óssea não teve correlação com nenhum marcador do metabolismo ósseo no GDM1. Fato semelhante foi relatado por diferentes autores que estudaram a formação óssea de indivíduos com DM1 na mesma faixa etária estudada nesta pesquisa. Contudo, ao comparar os marcadores do metabolismo ósseo dos dois grupos foram observados menores níveis de cálcio, fósforo, magnésio, osteocalcina e CTX no GDM1 (Maggio *et al.*, 2010; Pater *et al.*, 2010; Abd El Dayem *et al.*, 2011; Tsentidis *et al.*, 2016).

Nos estudos em que são avaliados a osteocalcina e o CTX, a maioria dos trabalhos descreve um estado de baixa formação óssea em pacientes com diabetes. A osteocalcina é uma proteína com importante papel na formação e reabsorção óssea, portanto nos indivíduos com menor massa óssea espera-se que sua concentração seja menor. Tanto o GDM1 quanto o GC estavam com níveis de osteocalcina acima do recomendado, no entanto, como esperado, sua concentração sérica foi menor ( $p=0,02$ ) no GDM1. Achados semelhantes foram mostrados por

Karagüzel *et al.*, (2006), que avaliou 56 crianças e adolescentes com DM1 e comparou com um grupo controle, não foi observado diferença entre a massa óssea dos dois grupos apesar de os níveis de osteocalcina estarem menores no grupo com DM1. Khoshhal *et al.* (2015) e Tsentidis *et al.* (2016), por sua vez, encontraram em seus estudos menor massa óssea e, assim como no presente estudo, menor nível de osteocalcina em crianças com DM1.

Tem sido sugerido que o aumento da inflamação e os efeitos das citocinas geradas pelo processo imune são responsáveis pela aceleração da perda óssea em pacientes com DM. O CTX é um dos marcadores de reabsorção óssea e, no presente estudo, mostrou-se mais baixo nas crianças e adolescentes com DM1, assim como nos estudos de Abd El Dayem *et al.* (2011), Pater *et al.* (2010), Maggio *et al.* (2010) e Tsentidis *et al.* (2016).

Os valores de osteocalcina e CTX podem estar alterados pois foram avaliados de acordo com valores de referência para a população adulta, visto que não existe referência para a faixa etária estudada. Além disso, estes marcadores sofrem influência do DM1 e do crescimento durante a infância e adolescência.

A vitamina D tem papel bem estabelecido na absorção intestinal de cálcio e na regulação do metabolismo ósseo. No presente estudo a média de vitamina D sérica foi semelhante nos dois grupos ( $p=0,42$ )

Segundo o último posicionamento da SBEM e da SBPCML sobre intervalos de referência da Vitamina D, o DM1 faz parte do grupo de risco para hipovitaminose D, portanto, devem manter seu valor sérico entre 30 e 60 ng/ml (SBEM e SBPCML, 2018). No presente estudo somente 18% da população com DM1 apresentou níveis acima de 30 ng/ml. Achado semelhante foi encontrado por Janner *et al.* (2010), que avaliou níveis de vitamina D de 129 indivíduos entre 10 e 15 anos com DM1, somente 13% da amostra obteve níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml. Porto *et al.*, avaliou no ano de 2015 os níveis de vitamina D de indivíduos com DM1 como idade entre 4 e 15 anos atendido no mesmo centro que a presente pesquisa e somente 10,5% da amostra apresentou níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml. Apesar do GDM1 apresentar níveis abaixo do recomendado, os níveis séricos da vitamina não influenciaram na variabilidade da DMO em nenhuma das regiões do corpo avaliadas. Uma hipótese para justificar este resultado é que ainda não tenha ocorrido influência do nível sérico de vitamina D na DMO em função do pouco tempo de doença da população.

Somente 18% dos indivíduos do GC apresentaram níveis abaixo do recomendado de vitamina D sérica, fato diferente do encontrado em recente revisão realizada por Saggese *et al.*, (2015). Nesta revisão foram avaliados trabalhos que mensuraram vitamina D sérica na infância e verificou-se hipovitaminose D em populações de diferentes partes do mundo. No entanto, comparar dados de diferentes trabalhos sobre esta vitamina pode não ser apropriado uma vez que seus valores podem variar de acordo com as características das populações (como idade, sexo, raça / etnia e prevalência da obesidade), latitude do local e estação do ano em que foram coletadas as amostras de sangue. Além disso, são adotados pontos de corte distintos para a definição de hipovitaminose D por diferentes organizações e autores.

Dados sobre os níveis de cálcio, fósforo e magnésio séricos em portadores de DM1 são conflitantes, alguns estudos relatam níveis séricos normais e outros relataram níveis menores em crianças e adolescentes com DM1. No presente estudo os níveis séricos de cálcio, fósforo e magnésio estavam menores no GDM1 e não influenciaram as alterações do escore-z da DMO de corpo total. O cálcio é o mineral mais abundante no osso e no DM1 as alterações no seu nível sérico têm sido relacionadas ao aumento de sua excreção na urina, na absorção intestinal e de sua reabsorção renal. O DM1 também pode aumentar a excreção renal dos outros minerais presente no osso (Vargas *et al.*, 2003; Léger *et al.*, 2006; Çamurdan *et al.*, 2007; Loureiro *et al.*, 2014; Mosso *et al.*, 2016).

A insulina promove a ação de IGF-1, que é um importante regulador da formação de osteoblastos. Estudos relatam níveis reduzidos de IGF-1, fato diferente do encontrado no presente estudo, onde somente 29% dos pacientes com DM1 estavam com níveis abaixo do recomendado (Liu *et al.*, 2003; Léger *et al.*, 2006; Hamed *et al.*, 2011; Abdalrahman *et al.*, 2015; Tsentidis *et al.*, 2016). Essa diferença pode ser justificada pelo tamanho da amostra, diferenças na puberdade e diferenças no controle metabólico dos estudos.

A atividade física tem demonstrado aumentar a deposição de cálcio nos ossos, aumentar a massa mineral óssea e prevenir a osteoporose. No presente estudo, o GDM1 apresentou alto índice de sedentarismo, somente 12% do grupo realizava 60 minutos ou mais de atividade física por dia e o nível de atividade física foi menor que no GC. Fato semelhante foi encontrado pelo estudo global TEENS, que demonstrou que aproximadamente dois terços das crianças e adolescentes com



DM1 não realizam nem 30 minutos de atividade física diariamente (Anderson *et al.*, 2017).

Neste estudo o menor nível de atividade física do GDM1 influenciou na DMO do corpo total, fato já relatado por diferentes autores (Weeks; Young, Beck, 2008; Zribi *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2016). Maggio *et al.*, (2012), realizou um estudo de intervenção com crianças com DM1 e não diabéticas; a intervenção consistiu de duas sessões de 90 minutos por semana de atividade física com peso, ambos os grupos foram comparados com grupos controles que não sofreram intervenção. Foi avaliado a densidade mineral óssea do corpo total, coluna e fêmur no início do estudo e após nove meses de acompanhamento. Ao final deste período, os grupos que sofreram intervenção apresentaram aumento similar de massa óssea total e coluna e apresentaram maior aumento que os seus respectivos grupos controles. Tendo isso em vista, pode-se pensar em ações preventivas a fim de evitar osteopenia e osteoporose no futuro, tais como orientação adequada sobre alimentação, suplementação e exercício físico.

Neste estudo as crianças e adolescentes com DM1 apresentaram escore-z da DMO normal para todos os locais avaliados, exceto por dois indivíduos que apresentaram baixa DMO de coluna para a idade. A massa óssea foi mais baixa no GDM1 do que no GC, a alteração na massa óssea foi influenciada pelo escore-z do IMC, estágio puberal, tempo de diagnóstico, consumo de cálcio e nível de atividade física.

Apesar de diferentes parâmetros bioquímicos estarem dentro da normalidade, o GDM1 apresentou menores níveis séricos de cálcio, fósforo, magnésio, osteocalcina e CTX do que o GC, além de níveis de vitamina D abaixo do recomendado e HbA1c acima do recomendado. Estes fatores juntos podem contribuir para menor massa óssea no futuro, o que pode ser avaliado através da realização de estudos longitudinais observando o efeito a longo prazo destas alterações bioquímicas nos pacientes com DM1.

O estudo apresentou limitações quanto à avaliação do consumo alimentar. Tendo em vista que a coleta foi realizada durante um longo período, os valores obtidos podem ter sofrido variações de acordo com os diferentes consumos alimentares ao longo do ano (férias escolares e diferentes estações do ano). Outra limitação, foi o tamanho pequeno da amostra, com uma amostra maior poderia se ter resultados mais representativos da população com DM1.

## 6 CONCLUSÕES

- As crianças e adolescentes com DM1 apresentaram adequada massa óssea para a idade, porém apresentaram massa óssea menor que o GC.
- A amostra apresentou consumo alimentar inadequado tanto de macronutrientes quanto de cálcio. O consumo de cálcio influenciou alterações no escore-z da DMO de corpo total.
- O controle glicêmico não foi satisfatório, porém o mesmo não apresentou correlação com a massa óssea.
- A população com DM1 apresentou menores níveis de osteocalcina, CTX, IGF-1, cálcio, fósforo, magnésio que o GC, porém não houve correlação com a massa óssea.
- O grupo com DM1 apresentou alto índice de sedentarismo e menor prática de atividade física regular que o GC. O nível de atividade física influenciou alterações no escore-z da DMO de corpo total.

## ANEXOS

## ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**1) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Convidamos seu filho (a) ou dependente para participar de um estudo intitulado: "A influência do horário de prática de exercício aeróbio contínuo e intermitente, relacionado à insulino terapia, na resposta glicêmica de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1" que irá ajudar a conhecer o comportamento da glicemia do diabético quando o mesmo pratica exercício físicos aeróbios, auxiliando assim em maior segurança e tranquilidade nestas situações.

O objetivo deste estudo é descobrir se há um intervalo entre a aplicação da insulina e a realização de exercício aeróbio, contínuo e intermitente que seja mais seguro para o paciente, com menor chance de ocorrer hipoglicemia logo após o exercício e/ou horas depois.

Durante a pesquisa em todos os dias de testes, o participante deverá vir até a UEP em jejum e sem a aplicação da insulina usual. A aplicação da insulina e o café da manhã serão realizados no ambulatório da UEP e o café da manhã será fornecido pelos pesquisadores.

Caso seu filho (a) ou dependente participe da pesquisa, será necessário comparecer no ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas, pelo menos 4 vezes assim distribuídas:

No primeiro dia haverá uma série de avaliações: peso e estatura, (com o paciente em pé, descalço e com roupas leves) circunferência da cintura (medida com fita métrica), composição corporal (através do aparelho de DEXA, onde o paciente permanece deitado com roupas leves durante o teste), além da coleta de sangue para exames laboratoriais, neste procedimento poderá ocorrer dor no local da punção e posteriormente existe o risco do aparecimento de hematoma no local da coleta, orientamos a não realizar esforço físico com o braço de realização da punção para evitar o hematoma.

Logo após será feito o teste de capacidade aeróbia do participante, neste teste ele(a) irá pedalar por cerca de 20 minutos usando um monitor cardíaco (relógio e cinta colocada na região do tórax) e uma máscara cobrindo a boca e nariz (espirômetro). O paciente deverá pedalar na velocidade de 25 km/h e a cada 3 minutos um aumento progressivo da carga acontecerá, ou seja, o "peso dos pedais" aumentará. No mesmo instante serão feitas avaliações de glicemia capilar, que será repetida após 30 minutos do final do teste. É importante lembrar que, devido ao esforço físico é possível que o participante sinta cansaço, o que é normal e pode ser aliviado com repouso e alimentação adequada. Em relação às avaliações de glicemia capilar, apesar de ser um procedimento de rotina para o diabético pode ocorrer dor no momento da punção. Também destaca-se que podem ocorrer hipoglicemias após o exercício, porém o paciente estará utilizando o monitor contínuo de glicemia que avisará a ocorrência de hipoglicemia por meio de um sinal sonoro, para que sejam tomadas as providências necessárias.

Neste mesmo dia será implantado um sensor de glicose (pode ocorrer um pouco de dor no momento da inserção do cateter do sensor e/ou alergia dermatológica ao adesivo utilizado para fixar o sensor) que irá monitorar a

glicose continuamente, assim será possível observar se houve ou não hipoglicemias ou hiperglicemias. Depois de 48 horas, o avaliado irá retornar para o primeiro teste.

O primeiro teste será realizado uma hora após a aplicação da insulina e ingestão do café da manhã e o participante terá que pedalar durante 30 minutos com a mesma intensidade e velocidade, a qual será equivalente a 50 – 60 % da sua capacidade máxima. Novamente serão feitas avaliações da glicemia capilar por meio de uma pequena punção no dedo da mão a cada três minutos e a frequência cardíaca será monitorada durante todo o teste por meio do uso do monitor cardíaco, lembramos que será verificada a pressão arterial do participante antes e após todos os testes.

Após este teste o paciente retornará em 2 dias para trocar o sensor e realizar o segundo teste que será idêntico ao primeiro, porém será realizado duas horas após a aplicação de insulina e ingestão do café da manhã.

No mês seguinte, o participante deverá retornar e realizar os mesmos procedimentos, porém desta vez com exercícios aeróbios intermitentes, que será realizado da mesma forma que os testes anteriores (de exercício aeróbio contínuo), porém serão inclusos 05 momentos de alta velocidade com duração de 10 segundos a cada 5 minutos de pedalada. Dois dias após o último teste o participante irá retornar para retirada do sensor e eventuais esclarecimentos.

Os benefícios esperados desta pesquisa são: melhor conhecimento do comportamento da glicemia do participante em exercício físico e repouso, maior segurança no momento da prática de exercícios físicos aeróbios e monitoramento das ocorrências de hipoglicemias e hiperglicemias durante o período de testes, sendo de grande utilidade para avaliar o controle glicêmico e para o melhor manejo da doença. Além de poder contribuir para avanços científicos no tratamento do diabetes.

Qualquer dúvida sobre o estudo, antes, durante ou após o mesmo, pode ser esclarecida pelos responsáveis: Prof (a) Dra **Suzana Nesi França** e ou pela Prof (a). Juliana Pereira Decimo – telefone (41) 32042300 que podem ser encontradas na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas – UFPR localizado na Rua Padre Camargo, 250 das 09 às 16:00, ou através do email [julianadecimo@gmail.com](mailto:julianadecimo@gmail.com), e ainda telefone (41) 91222738.

Informamos ainda que todos os participantes do presente estudo, que apresentarem alterações no exame sanguíneo ou outros fatores de risco a sua saúde serão comunicados e orientados pessoalmente a entrarem em contato com o posto de saúde mais próximo de sua casa para agendar consulta médica.

Se você tiver dúvidas sobre os direitos do seu filho ou dependente como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas (neste caso os pesquisadores). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **identidade de seu filho (a) seja preservada e seja mantida a confidencialidade**. As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela

sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Os pesquisadores irão arcar com as despesas de transporte do participante e acompanhante. Será fornecido ainda o café da manhã do participante e um lanche para o seu acompanhante.

A participação de seu filho (a) ou dependente neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção do atendimento ao seu filho (a), que está assegurado.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual meu filho (a) irá participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação dele (a) a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o atendimento ao meu filho (a). Eu entendi o que ele (a) não pode fazer durante a pesquisa e fui informado que ele (a) será atendido sem custos para mim se apresentar desequilíbrios mais graves na glicemia.

Eu concordo voluntariamente com a participação de meu filho (a) ou dependente neste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal\_

\_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE





### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO GRUPO CONTROLE**

A inclusão do grupo controle se deve ao fato de que estudos publicados atualmente demonstram a necessidade da comparação entre o grupo de intervenção e um grupo controle para se obter resultados mais significativos do ponto de vista clínico, uma vez que irão auxiliar na caracterização do comportamento metabólico do diabético tipo 1, aumentando a validade interna da pesquisa.

O grupo controle realizará o teste de VO<sub>2</sub> máximo, um teste com exercício contínuo e um teste com exercício intermitente.

Os participantes do grupo controle serão submetidos aos mesmos procedimentos realizados com o grupo intervenção já descritos no termo, com exceção da aplicação de insulina, avaliação da glicemia capilar no meio dos testes (será coletado no antes e logo após os testes) e utilização do monitor contínuo de glicemia, uma vez que a variabilidade glicêmica em indivíduos não diabéticos tende a ser pequena.

Eu concordo voluntariamente com a participação do meu filho(a) ou dependente neste estudo.

---

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

---

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

## ANEXO 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO



### **TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO** **(Crianças e Adolescentes)**

**Título do Projeto:** Influência do horário de prática de exercícios aeróbios contínuos e intermitentes, relacionado à insulinoterapia, na resposta glicêmica de crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1.

**Investigador:** Dra. Suzana Nesi França, Juliana Pereira Decimo e Valderi Abreu de Lima, Luís Paulo Gomes Mascarenhas e Camila Kapp Fritz.

**Local da Pesquisa:** Unidade de Endocrinologia Pediátrica- HC - UFPR

**Endereço:** Hospital de Clínicas – UFPR, Rua Padre Camargo, 250.

#### **O que significa assentimento?**

O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

#### **Informação ao Participante: o que é uma pesquisa?**

Pesquisa é um processo sistemático para construir o conhecimento humano, gerar novos conhecimentos. As pesquisas podem confirmar conhecimentos que já existiam ou mesmo mostrar resultados contrários e diferentes dos conhecimentos anteriores. Ao profissional da pesquisa, dá-se o nome de pesquisador.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de descobrir, se existe uma relação entre o horário de aplicação da insulina e a prática de exercício físico, buscando encontrar um período de menor risco de acontecer hipoglicemia. Isso pode ajudar você e seus pais a ficarem mais

tranquilos em relação à prática de exercício aeróbico, ajudando outras pessoas diabéticas e profissionais de saúde a melhor entender o comportamento da glicemia durante o exercício.

Informamos que manteremos sigilo na utilização de imagens/vídeos (uso de tarjas no rosto), e nos comprometemos a descartar eventuais imagens após sua utilização.

Caso você aceite participar, deverá vir à Unidade de Endocrinologia pediátrica, durante uma semana, pelo menos 4 vezes. No primeiro dia haverá uma série de avaliações (peso, estatura, circunferência da cintura e composição corporal) além de coleta de sangue para exames, durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local da punção além de poder aparecer hematoma no local da punção, você não deverá realizar esforço físico com o braço onde foi feita a coleta para evitar o hematoma. Após a coleta de sangue você irá ter sua glicemia avaliada e poderá então aplicar a insulina e tomar o café da manhã que será fornecido pelos pesquisadores.

Logo depois, você irá realizar um teste onde irá pedalar por cerca de 20 minutos usando um monitor cardíaco (relógio e cinta colocada na região do tórax) e uma máscara cobrindo a boca e nariz (espirômetro). Você deverá pedalar na velocidade de 25 km/h, a cada 3 minutos será aumentada a carga aos poucos, ou seja, o "peso dos pedais" irá aumentar, durante o teste serão feitas avaliações de glicemia capilar (ponta de dedo) e ao final do mesmo após 30 minutos. Neste mesmo dia será implantado um sensor de glicose que irá monitorar a glicose continuamente (pode ser que você sinta um pouco de dor no momento da aplicação do sensor e / ou tenha alergia ao adesivo que é usado para fixá-lo). Depois de 48 horas, retornará para realizar o primeiro teste.

O primeiro teste será realizado uma hora após a aplicação da insulina e ingestão do café da manhã e você terá que pedalar durante 30 minutos com a mesma intensidade e velocidade. Novamente serão feitas avaliações da glicemia capilar por meio de uma pequena punção no dedo da mão a cada três minutos e a frequência cardíaca será monitorada durante todo o teste por meio do uso do monitor cardíaco, lembramos que será verificada sua pressão arterial antes e após todos os testes.

Após este teste deverá retornar em 2 dias para trocar o sensor e realizar o segundo teste que será idêntico ao primeiro, porém será realizado duas horas após a aplicação de insulina e ingestão do café da manhã.

No mês seguinte, você deverá retornar e realizar os mesmos testes, porém desta vez com exercícios aeróbicos intermitentes, que será realizado da mesma forma que os testes anteriores (de exercício aeróbico contínuo), porém serão inclusos de 05 momentos de alta velocidade com duração de 10 segundos a cada 5 minutos de pedalada. Dois dias após o último teste, você deve retornar para retirada do sensor e eventuais esclarecimentos.

Em relação aos testes físicos, você poderá sentir cansaço após a realização dos mesmos, o que é considerado normal e pode ser aliviado com repouso e alimentação adequada. Também poderá ocorrer hipoglicemia após o exercício, porém como você estará utilizando o monitor contínuo de glicemia, este será programado para avisar com um sinal sonoro caso esta hipoglicemia seja identificada e assim você poderá corrigi-la.



Informamos que iremos arcar com os custos do seu café da manhã e lanche de seu acompanhante, além dos custos de transporte para você e acompanhante.

A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar não terá nenhum prejuízo no seu atendimento e/ou tratamento.

### **Contato para dúvidas**

Se você ou os responsáveis por você tiver (em) dúvidas com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar a Investigadora do estudo ou membro de sua equipe Juliana Pereira Decimo, **telefone fixo**(41) 32042300 e celular (41) 91222738. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um participante da pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone: 3360-1041. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

### **DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

---

NOME DO ADOLESCENTE	ASSINATURA	DATA
---------------------	------------	------

---

NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA
----------------------	------------	------



### **TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO (crianças e adolescentes)**

O grupo controle realizará o teste de VO<sub>2</sub> máximo, um teste com exercício contínuo e um teste com exercício intermitente.

Os participantes do grupo controle serão submetidos aos mesmos procedimentos realizados com o grupo intervenção já descritos no termo, com exceção da aplicação de insulina, avaliação da glicemia capilar no meio dos testes (será coletado no antes e logo após os testes) e utilização do monitor contínuo de glicemia, uma vez que a variabilidade glicêmica em indivíduos não diabéticos tende a ser pequena.

#### **DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

---

NOME DO ADOLESCENTE

ASSINATURA

DATA

---

NOME DO INVESTIGADOR

ASSINATURA

DATA

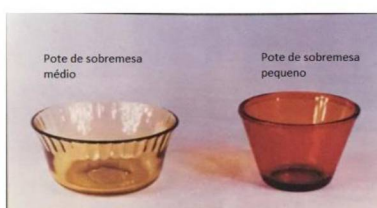
## ANEXO 3 - ORIENTAÇÕES PARA REGISTRO ALIMENTAR

### ORIENTAÇÕES REGISTRO ALIMENTAR

- Realizar as anotações do registro alimentar, do primeiro dia do estudo (segunda-feira pela manhã) até o último dia (sexta-feira à noite), sendo 5 dias completos.
- Registrar todos os alimentos e líquidos ingeridos durante o dia, anotando o horário que as refeições foram realizadas.
- É necessário descrever o alimento e a quantidade ingerida, em medidas caseiras ou gramagem (gramas/ml/Kg)
- Não esquecer de anotar alimentos adicionados aos alimentos, exemplo: açúcar, leite, manteiga, margarina, etc.
- Anotar as glicemias medidas nos horários das refeições e a quantidade de insulina aplicada

SEGUIE ABAIXO ALGUMAS FOTOS DE MEDIDAS CASEIRAS PARA AUXILIÁ-LOS DURANTE A DESCRIÇÃO DOS ALIMENTOS E LÍQUIDOS CONSUMIDOS E DAS QUANTIDADES INGERIDAS.





SEGUIE ABAIXO ALGUMAS FOTOS DE TAMANHO DE PORÇÕES DOS ALIMENTOS, PARA AUXILIÁ-LOS DURANTE A DESCRIÇÃO DOS ALIMENTOS CONSUMIDOS E DAS QUANTIDADES INGERIDAS.



FIGURA 4.1 - (A a C) Bife bovino grelhado. Porções pequena (A), média (B) e grande (C).

Elaborado por: Andreia Araújo Porchat de Leão

Camilla Kapp Fritz

## ANEXO 4 - FICHA PARA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

## FICHA PARA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA (BOUCHARD, 1983)

NOME: \_\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ DATA DA ENTREVISTA: \_\_\_\_\_

Quarta-feira					Quinta-feira					Domingo				
	0 - 15	15 - 30	30 - 45	45 - 60		0 - 15	15 - 30	30 - 45	45 - 60		0 - 15	15 - 30	30 - 45	45 - 60
0					0					0				
1					1					1				
2					2					2				
3					3					3				
4					4					4				
5					5					5				
6					6					6				
7					7					7				
8					8					8				
9					9					9				
10					10					10				
11					11					11				
12					12					12				
13					13					13				
14					14					14				
15					15					15				
16					16					16				
17					17					17				
18					18					18				
19					19					19				
20					20					20				
21					21					21				
22					22					22				
23					23					23				

1 -  
2 -  
3 -  
4 -  
5 -  
6 -  
7 -  
8 -  
9 -

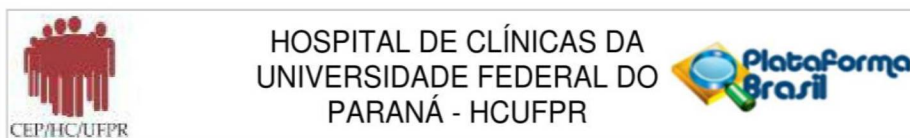
1 -  
2 -  
3 -  
4 -  
5 -  
6 -  
7 -  
8 -  
9 -

1 -  
2 -  
3 -  
4 -  
5 -  
6 -  
7 -  
8 -  
9 -

Tabela 1 – Lista de atividades para o Questionário de Atividade Física

Categoria	Tipo de Atividade
1	Repouso na cama: horas de sono.
2	Posição sentada: sala de aula, refeições, escrevendo ou digitando, lendo, assistir TV, trabalho intelectual sentado.
3	Posição em Pé Suave: higiene pessoal (banho), trabalhos domésticos leves sem deslocamentos (cozinhando).
4	Caminhada leve (< 4 km/h): trabalhos domésticos com deslocamentos, dirigir carros.
5	Trabalho Manual Suave: trabalhos domésticos como limpar chão, lavar carro, jardinagem.
6	Atividades de Lazer e Prática de Esportes Recreativos: voleibol, ciclismo passeio, caminhar de 4 a 6 km/h.
7	Trabalho Manual em Ritmo Moderado: trabalho braçal, carpintaria, pedreiro, pintor.
8	Atividades de Lazer e prática de esportes de alta intensidade: futebol, dança aeróbica, natação, tênis, corrida de bicicleta, caminhar > 6 km/h.
9	Trabalho Manual intenso, prática de esportes competitivos: carregar cargas elevadas, atletas profissionais.

## ANEXO 5 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** INFLUÊNCIA DO HORÁRIO DE PRÁTICA DE EXERCÍCIO AERÓBIO CONTÍNUO E INTERMITENTE, RELACIONADO À INSULINOTERAPIA, NA RESPOSTA GLICÊMICA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1.

**Pesquisador:** SUZANA NESI FRANÇA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 44193214.7.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná  
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.101.601

**Data da Relatoria:** 01/06/2015

**Apresentação do Projeto:**

O exercício aeróbico é tido como benéfico no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, mas há uma grande preocupação quanto aos riscos de hipoglicemia, associada à prática. O presente estudo pretende estudar se é possível uma otimização do tempo entre a insulinoterapia e a prática de exercícios aeróbios de forma a evitar ou ao menos diminuir os riscos da hipoglicemia associada.

**Objetivo da Pesquisa:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP 1.047.168 de 27/04/2015.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP 1.047.168 de 27/04/2015.

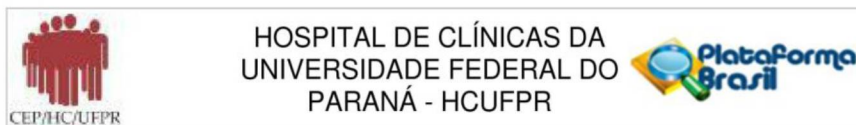
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP 1.047.168 de 27/04/2015.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Conforme já relatado no Parecer do CEP 1.047.168 de 27/04/2015.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.101.601

**Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram atendidas convenientemente.

Projeto considerado aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

CURITIBA, 10 de Junho de 2015

**Assinado por:**  
**Renato Tambara Filho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



## REFERÊNCIAS

- ABD EL DAYEM, S. M.; EL-SHEHABY, A. M.; ABD EL GAFAR, A.; FAWZY, A.; SALAMA, H. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 71, n. 5, p. 387–393, 2011.
- ABDALRAHAMAN, N.; MCCOMB, C.; FOSTER, J. E.; *et al.* Deficits in Trabecular Bone Microarchitecture in Young Women with Type 1 Diabetes Mellitus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 8, p. 1386–1393, 2015.
- ANDERSON J. J. B. Nutrição e Saúde Óssea. In: Mahan L.K., Escott-stump. 12ª edição. Rio de Janeiro - Brasil. Elsevier. cap. 24, p. 614-627. 2010
- ANDERSON, B. J.; LAFFEL, L. M.; DOMENGER, C.; *et al.* Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: The global teens study. **Diabetes Care**, v. 40, n. 8, p. 1002–1009, 2017.
- BAILEY, R. L.; DODD, K. W.; GOLDMAN, J. A; *et al.* Estimation of Total Usual Calcium and Vitamin D Intakes in the United States 1 – 3. **The Journal of nutrition**, p. 817–822, 2010.
- BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. E. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940–950, 2008.
- BECHTOLD, S.; PUTZKER, S.; BONFIG, W.; *et al.* Bone size normalizes with age in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 30, n. 8, p. 2046–2050, 2007.
- BOHN, B.; HERBST, A.; PFEIFER, M.; *et al.* Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: A cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. **Diabetes Care**, v. 38, n. 8, p. 1536–1543, 2015.
- BOUCHARD CA, TREMBLAY A, LEBLANC C, LORTIE G, SAVARD R, THÉRIAULT G. A method to assess energy expenditure in children and adults. **Am J Clin Nutr**. v 37, n. 3, p. 461-467, 1983
- BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde - Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 45, n. 3, p. 2359–2381, 2014.
- BRINGHURST F. R.; DEMAY M. B.; KRONENBERG H. M. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In Company W. S. (Ed). Williams Textbook Of Endocrinology. United State of America. Philadelphia: Elsevier. cap 28, p. 1254-1322. 2016
- BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 5, p. 386–394, 2008.
- BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A.; RAIMUNDO, F. V. Calcium and vitamin D intake and biochemical tests in short-stature children and adolescents. **European**

**Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 11, p. 1296–1301, 2010.

ÇAMURDAN M.O., CIAZ P.; BIDEÇI A.; DEMIREL F. Role of hemoglobin A(1c), duration and puberty on bone mineral density in diabetic children. **Pediatr Int.** v. 49, n. 5, p. 645-51, 2007.

CAULEY, J. A.; CHALHOUB, D.; KASSEM, A. M.; FULEIHAN, G. E. H. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 6, p. 338–351, 2014.

COOKE, D. W.; PLOTNICK, L. Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatrics. *Pediatrics in Review*, v. 29, n. 11, p. 374–385, 2008.

CRAIG, M. E.; JEFFERIES, C.; DABELEA, D.; *et al.* Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes*, v. 15, n. SUPPL.20, p. 4–17, 2014.

CZECZUK, A.; HUK-WIELICZUK, E.; DMITRUK, A.; POPŁAWSKA, H.; An analysis of selected risk factors of osteoporosis -dietary patterns and physical activity -in pubescent girls from the lubelskie province. *Przegl Epidemiol*, v. 71, n. 1, p. 99–110, 2017.

DAVISON, K. A. K.; NEGRATO, C. A.; COBAS, R.; *et al.* Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. *Nutrition Journal*, v. 13, n. 1, p. 19, 2014.

DE LIMA, V. A.; MASCARENHAS, L. P. G.; DECIMO, J. P.; *et al.* Physical Activity Levels of Adolescents with Type 1 Diabetes Physical Activity in T1D. ***Pediatric Exercise Science***, v. 29, n. 2, p. 213–219, 2017.

DELAHANTY, L.; NATHAN, D.; LACHIN, J.; *et al.* Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 89, n. 2, p. 518–524, 2009.

DEMARTINI, A. D. A. C.; KULAK, C. A. M.; BORBA, V. C.; *et al.* Densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 7, p. 1084–1092, 2007.

EATON, D. K.; KANN, L.; KINCHEN, S.; *et al.* Youth risk behavior surveillance - United States, 2011. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance summaries* (Washington, D.C.: 2002), v. 61, n. 4, p. 1–162, 2012. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4121656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

EICHER-MILLER, H. A.; MASON, A. C.; WEAVER, C. M.; MCCABE, G. P.; BOUSHEY, C. J. Food Insecurity Is Associated with Diet and Bone Mass Disparities in Early Adolescent Males but Not Females in the United States. *Journal of Nutrition*, v. 141, n. 13, p. 1738–1745, 2011.

EZZATI M. et al., Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**. V.390 p. 2627–42, 2017.

FEFERBAUM, R.; ABREU, L. C.; LEONE, C. Fluid intake patterns: an epidemiological study among children and adolescents in Brazil. *BMC Public Health*, v. 12, n. 1, p. 1005, 2012. Disponível em: <<http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-1005>>. .

FLORENCIO-SILVA, R.; SASSO, G. R. D. S.; SASSO-CERRI, E.; SIMÕES, M. J.; CERRI, P. S. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International*, v. 2015, 2015.

FRANÇA, R. DE A.; ESTEVES, A. DE B. A.; BORGES, C. DE M.; *et al.* Advanced glycation end-products (AGEs) accumulation in skin: relations with chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 39, n. 3, 2017.

FRANCESCATO, M. P.; GEAT, M.; ACCARDO, A.; *et al.* Exercise and glycemic imbalances: A situation-specific estimate of glucose supplement. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 43, n. 1, p. 2–11, 2011.

GALLER, A.; LINDAU, M.; ERNERT, A.; THALEMANN, R.; RAILE, K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 34, n. 11, p. 2356–2359, 2011.

GOLDEN, N. H.; ABRAMS, S. A. Optimizing Bone Health in Children and Adolescents. *Pediatrics*, v. 134, n. 4, p. e1229–e1243, 2014.

GREULICH WW, PYLE SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press, 1959.

GUNCZLER, P.; LANES, R.; PAOLI, M.; *et al.* Decreased bone mineral density and bone formation markers shortly after diagnosis of clinical type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 14, n. 5, p. 525–528, 2001.

HAMED, E. A.; FADDAN, N. H. A.; ELHAFEEZ, H. A. A.; SAYED, D. Parathormone--25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Pediatr Diabetes**, v. 12, n. 6, p. 536–546, 2011.

HANDEL, M. N.; HEITMANN, B. L. Nutrient and food intakes in early life and risk of childhood fractures: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 102, n. 5, p. 1182–1195, 2015.

HELGESON, V. S.; VICCARO, L.; BECKER, D.; ESCOBAR, O.; SIMINERIO, L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? **Diabetes Care**, v. 29, n. 5, p. 982–987, 2006.

HENN, J. D. Bioquímica Do Tecido Ósseo 1. , p. 1–19, 2010.

HOFFMANN K, BOEING H, DUFOUR A, VOLATIER JL, TELMAN J, VIRTANEN M et al.

Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. **Eur J Clin Nutr.** v.56 Suppl 2:S53-62. 2002

HOUGH, F. S.; PIERROZ, D. D.; COOPER, C.; FERRARI, S. L. Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *European Journal of Endocrinology*, v. 174, n. 4, p. R127–R138, 2016.

IDF. IDF DIABETES ATLAS - Eighth edition 2017. 2017.

INSTITUTE OF MEDICINE, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington (DC): National Academy Press; 2005

JANNER M.; BALLINARI P. MULLIS P. E.; FLÜCK C. E. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. **Swiss Med Wkly.** v 140 n. 13091. 2010

JESSEN, N. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, n. 1, p. 330–337, 2005.

JOSHI, A; VARTHAKAVI, P.; CHADHA, M.; BHAGWAT, N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Osteoporosis*, v. 2013, p. 1–9, 2013.

JUDAS, F.; PALMA, P.; FALACHO, R.; FIGUEIREDO, H. Estrutura E Dinâmica Do Tecido Ósseo. *Cerâmica*, p. 51, 2012.

KANIS, J. A.; MCCLOSKEY, E. V.; JOHANSSON, H.; *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, v. 24, n. 1, p. 23–57, 2013.

KARAGÜZEL, G.; AKÇURIN, S.; OZDEM, S.; BOZ, A.; BIRCAN, I. Bone mineral density and alterations of bone metabolism in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, v. 19, n. 6, p. 805–814, 2006.

KATZ, M. L.; MEHTA, S.; NANSEL, T.; *et al.* Associations of Nutrient Intake with Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Differences by Insulin Regimen. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 16, n. 8, p. 512–518, 2014.

KHAN, T. S.; FRASER, L. A. Type 1 diabetes and osteoporosis: From molecular pathways to bone phenotype. *Journal of Osteoporosis*, v. 2015, 2015.

KHAWALI, C.; ANDRIOLO, A.; FERREIRA, S. R. G. Benefícios da atividade física no perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 1. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 1, p. 49–54, 2003.

KHOSHHAL, K. I.; SHEWEITA, S. A.; AL-MAGHAMSI, M. S.; HABEB, A. M. Does type 1 diabetes mellitus affect bone quality in prepubertal children? *Journal of Taibah University Medical Sciences*, v. 10, n. 3, p. 300–305, 2015.

KORDONOURI, O.; KLINGENSMITH, G.; KNIP, M.; *et al.* Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*, v. 15, n. SUPPL.20, p. 270–278, 2014.

LÉGER, J.; MARINOVIC, D.; ALBERTI, C.; *et al.* Lower bone mineral content in children with type 1 diabetes mellitus is linked to female sex, low insulin-like growth factor type I levels, and high insulin requirement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 91, n. 10, p. 3947–3953, 2006.

LIU, L. L.; LAWRENCE, J. M.; DAVIS, C.; *et al.* Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric Diabetes*, v. 11, n. 1, p. 4–11, 2010.

LIU, J., W.-W.; R.P., D.; *et al.* Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care*, v. 26, n. 8, p. 2365–2369, 2003.

LODEFALK, M.; AMAN, J. Food habits, energy and nutrient intake in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, v. 23, n. 11, p. 1225–1232, 2006.

LOUREIRO, M. B.; URURAHY, M. A. G.; FREIRE-NETO, F. P.; *et al.* Low bone mineral density is associated to poor glycemic control and increased OPG expression in children and adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 103, n. 3, p. 452–457, 2014.

MAFFEIS, C.; MORANDI, A.; VENTURA, E.; *et al.* Diet, physical, and biochemical characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes: Relationship between dietary fat and glucose control. *Pediatric Diabetes*, v. 13, n. 2, p. 137–146, 2012.

MAGGIO, A. B. R.; FERRARI, S.; KRAENZLIN, M.; *et al.* Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 23, n. 7, p. 697–707, 2010.

MAGGIO A.B.R.; RIZZOLI R.R.; MARCHAND L.M.; FERRARI S.; BEGHETTI M.; FARPOUR-LAMBERT N.J. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. V.44, N. 7, P 1206-11, 2012.

MASCARENHAS, L. P. G.; DECIMO, J. P.; LIMA, V. A. DE; *et al.* Physical exercise in type 1 diabetes: recommendations and care. *Motriz: Revista de Educação Física*, v. 22, n. 4, p. 223–230, 2016.

MAYER-DAVIS, E. J.; NICHOLS, M.; LIESE, A. D.; *et al.* Dietary Intake among Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 106, n. 5, p. 689–697, 2006.

MESIAS, M.; NAVARRO, M. P.; SEIQUER, I.; *et al.* Calcium Nutrition in Adolescence. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 51, n. 3, p. 195–209, 2011.

MICULIS, C. P.; MASCARENHAS, L. P.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; CAMPOS, W.

DE. Physical activity in children with type 1 diabetes. *Jornal de Pediatria*, v. 86, n. 4, p. 271–278, 2010.

MOSSO, C.; HODGSON, M. I.; ORTIZ, T.; REYES, M. L. Bone mineral density in young Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 29, n. 6, p. 731–736, 2016.

MOYER-MILEUR, L. J.; SB, D.; JL, Q.; *et al.* Bone mineral acquisition in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*, v. 145, n. 5, p. 662–669, 2004.

NANSEL, T. R.; LAFFEL, L. M. B.; HAYNIE, D. L.; *et al.* Improving dietary quality in youth with type 1 diabetes: randomized clinical trial of a family-based behavioral intervention. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 12, n. 1, p. 58, 2015.

NANSEL, T. R.; LIPSKY, L. M.; LIU, A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 1, p. 81–87, 2016.

NEUMANN, T.; LODES, S.; KÄSTNER, B.; *et al.* High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporosis International*, v. 25, n. 5, p. 1527–1533, 2014.

NHLBI. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); NIH Publication No. 12-7486A October 2012

OMS. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization Technical Report Series, v. 921, p. 1–164, back cover, 2003.

OMS. Curvas de referência de crescimento para crianças e adolescentes de 5 a 19 anos. **Organização Mundial da Saúde**. 2007. Disponível em: [http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape\\_vigilancia\\_alimentar.php?conteudo=curvas\\_de\\_crescimento](http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_vigilancia_alimentar.php?conteudo=curvas_de_crescimento).

Onder A.; Cetinkaya S.; Tunc o.; Ayçan Z. Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocr Met*; 26(11-12): 1077–1081, 2013.

PADOVANI, R. M.; AMAYA-FARFÁN, J.; COLUGNATI, F. A. B.; DOMENE, S. M. Á. Dietary reference intakes: Aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutricao*, v. 19, n. 6, p. 741–760, 2006.

PATER, A.; SYPNIEWSKA, G.; PILECKI, O. Biochemical markers of bone cell activity in children with type 1 diabetes mellitus. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 23, n. 1–2, p. 81–86, 2010.

PEREIRA, G. A. P.; GENARO, P. S.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L.; MARTINI, L. A. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 2, p. 164–171, 2009.

PETERLIK M.; BOONEN S.; CROSS H. S.; LAMBERG-ALLARDT C. Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6, 2585-2607, 2009.

PETTIFOR J. M. Calcium and Vitamin D Metabolism in Children in Developing Countries. *Ann Nutr Metab*; 64(suppl 2):15–22, 2014

PFEIFER M. MINNE H., Bone loading exercise recommendations for prevention and treatment of osteoporosis. Gustav Pommer Institute of Clinical Osteology and the German Academy of the Osteological and Rheumatological Sciences. International Osteoporosis Foundation. 2015. Disponível em: <https://www.iofbonehealth.org/print/9847>

PIVOVAROV, J. A.; TAPLIN, C. E.; RIDDELL, M. C. Current perspectives on physical activity and exercise for youth with diabetes. *Pediatric Diabetes*, v. 16, n. 4, p. 242–255, 2015.

PORTO L.L.; GOMES L.C.; GOBOR L.; WELTER M.; KRAEMER G.C.; CARVALHO J.A.R.; PEREIRA R.M.; LACERDA L.; REGO F.G.M.; FRANÇA S.N. Prevalência de deficiência de vitamina d em crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 no sul do brasil. Congresso Brasileiro Pediatrico de Endocrinologia e Metabologia, 11. 2015. Natal. **Archives of endocrinology and metabolism Official journal of SBEM.** (v. 1-4),s18 p.44. 2015.

RAISINGANI M.; PRENEET B.; KOHN B.; YAKAR S. Skeletal growth and bone mineral acquisition in type 1 diabetic children; abnormalities of the GH/IGF-1 axis. **Growth Horm IGF Res.** v. 34: p. 13–21. 2017

RALSTON, S. H. Bone structure and metabolism. *Medicine (United Kingdom)*, v. 41, n. 10, p. 581–585, 2013. Elsevier Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.07.007>. .

REWERS, M. J.; PILLAY, K.; DE BEAUFORT, C.; *et al.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*. *Pediatric Diabetes*, v. 15, n. SUPPL.20, p. 102–114, 2014.

RIDDELL, M. C.; GALLEN, I. W.; SMART, C. E.; *et al.* Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 5, n. 5, p. 377–390, 2017.

RIDDLE, M. C.; BAKRIS, G.; BLONDE, L.; *et al.* Standards of Medical Care in Diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Supplement 1, p. S1–S2, 2018.

RIZZOLI, R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr*; 99 (suppl):1256S–62S, 2014.

ROBERTSON, K.; RIDDELL, M. C.; GUINHOYA, B. C.; ADOLFSSON, P.; HANAS, R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*. *Pediatric Diabetes*, v. 15, n. SUPPL.20, p. 203–223, 2014.

ROSS, A. C.; MANSON, J. E.; ABRAMS, S. A.; *et al.* The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 111, n. 4, p. 524–527, 2011. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2011.01.004>>. .

ROVNER, A. J.; NANSEL, T. R. Are children with type 1 diabetes consuming a healthful diet?: a review of the current evidence and strategies for dietary change. , v. 19, n. 1, p. 389–399, 2009.

RUSSO CR. The effects of exercise on bone. Basic concepts and implications for the prevention of fractures. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, v 6, n. 3, p. 223-228, 2009.

SABIN M.A.; KIESS W. Childhood obesity: Current and novel approaches. Best Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. V.29, p. 327-338. 2015

SAGGESE G.; VIERUCCI F.; BOOT A. M.; CZECH-KOWALSKA J.; WEBER G.; CAMARGO C. A.; MALLET E.; FANOS M.; SHAW N. J.; HOLICK M. F. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. **Eur J Pediatr**. v. 174, p.565–576, 2015

SAHA, M. T.; SIEVÄNEN, H.; SALO, M. K.; TULOKAS, S.; SAHA, H. H. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporosis International*, v. 20, n. 8, p. 1401–1406, 2009.

SALAMOUN, M. M.; KIZIRIAN, A. S.; TANNOUS, R. I.; *et al.* Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 59, n. 2, p. 177–184, 2005.

SBD, S. B. DE D. Diretrizes- Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. 2017.

SBEM - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Conheça os números da osteoporose. Notícia vinculada ao site da SBEM em 16 outubro 2017, disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/para-o-publico/noticias/116-conheca-os-numeros-da-osteoporose>; Acesso em 21 maio 2018

SBEM e SBPCML. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. 2018. Disponível em: <http://bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.2>

SCHOUSBOE, J. T.; SHEPHERD, J. A.; BILEZIKIAN, J. P.; BAIM, S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 16, n. 4, p. 455–466, 2013.

SMART, C. E.; ANNAN, F.; BRUNO, L. P. C.; HIGGINS, L. A.; ACERINI, C. L. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*, v. 15, n. SUPPL.20, p. 135–153, 2014.



SHAW N.; HOGLER W.; Biochemical Markers of Bone Metabolism. In: Glorieux F. H.; Pettifor J. M.; Juppner H. Pediatric bone - Biology & Diseases Second Edition. Elsevier Inc. cap. 15, p. 361-381. 2012

SONG L. Calcium and Bone Metabolism Indices In: Makowski G. S. Advances in Clinical Chemistry. First Edition. Elsevier Inc. v.82, p. 1-46. 2017

SURIAWATI, A. A.; MAJID, H. A.; AL-SADAT, N.; MOHAMED, M. N. A.; JALALUDIN, M. Y. Vitamin D and calcium intakes, physical activity, and calcaneus BMC among school-going 13-year old Malaysian adolescents. *Nutrients*, v. 8, n. 10, p. 1–13, 2016.

TANNER JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Black- well Scientific Publications, 1962.

TSENTIDIS, C.; GOURGIOTIS, D.; KOSSIVA, L.; *et al.* Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: a multivariate cross-sectional analysis. *Osteoporosis International*, v. 27, n. 4, p. 1631–1643, 2016.

VAN LEEUWEN, J.; KOES, B. W.; PAULIS, W. D.; VAN MIDDELKOOP, M. Differences in bone mineral density between normal-weight children and children with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 5, p. 526–546, 2017.

VARGAS, D. M.; RIGOTTI, T.; GUTZ, C. N. R. M.; LOBE, M. C. S.; FERNADES, J. D. A. Mineralização óssea em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1 Bone mineralization in children and adolescents with type 1 diabetes. *Jornal de Pediatria*, v. 79, p. 253–258, 2003.

VESTERGAARD, P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - A meta-analysis. *Osteoporosis International*, v. 18, n. 4, p. 427–444, 2007.

WEAVER, C. M. The role of nutrition on optimizing peak bone mass. *Asia Pac J Clin Nutr*, v. 17, n. S1, p. 135–137, 2008.

WEEKS B. K., YOUNG, C. M. BECK, BR. Eight Months of Regular In-School Jumping Improves Indices of Bone Strength in Adolescent Boys and Girls: The POWER PE Study *J Bone Miner Res*;23:1002–101, 2008.

XU J.; LOMBARDI G.; JIAO W.; BANFI G. Effects of Exercise on Bone Status in Female Subjects, from Young Girls to Postmenopausal Women: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Sports Med* 46:1165–1182, 2016.

ZHUKOUSKAYA, V. V.; ELLER-VAINICHER, C.; VADZIANAVA, V. V.; *et al.* Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, n. 6, p. 1635–1640, 2013.

ZRIBI A.; ZOUCHE M.; CHAARI H.; BOUAJINA E.; NASR H. B.; ZAOUALI M.; TABKA Z. Short-Term Lower-Body Plyometric Training Improves Whole-Body BMC, Bone

Metabolic Markers, and Physical Fitness in Early Pubertal Male Basketball Players.  
**Pediatric Exercise Science** 26, 22-32, 2014.

## PRODUÇÃO ACADÊMICA

## CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

**Relationship between food consumption and glycemic control of adolescents with type 1 diabetes**

dos autores: ANDREIA ARAÚJO PORCHAT DE LEÃO; CAMILLA KAPP FRITZ; VALDERI ABREU DE LIMA; JULIANA PEREIRA DÉCIMO; MARCIA REGINA MESSAGGI GOMES DIAS; LUIS PAULO MASCARENHAS; SUZANA NESI FRANÇA, foi apresentado, na modalidade Pôster, no evento XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes ocorrido de 16 a 18 de novembro de 2017 no Transamerica Expo Center em São Paulo/SP.

São Paulo, 18 de novembro de 2017



*João Eduardo Nunes Salles*  
JOÃO EDUARDO NUNES SALLES  
Presidente do XXI Congresso da  
Sociedade Brasileira de Diabetes

*Sérgio Atala Dib*  
SÉRGIO ATALA DIB  
Presidente da Comissão Científica



## CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

**Acute response to high intensity intermittent exercise in children and adolescents with type 1 diabetes**

dos autores: ANDREIA ARAÚJO PORCHAT DE LEÃO; VALDERI ABREU DE LIMA; JULIANA PEREIRA DÉCIMO; CAMILLA KAPP FRITZ; MARCIA REGINA MESSAGGI GOMES DIAS; NEIVA LEITE; SUZANA NESI FRANÇA; LUIS PAULO MASCARENHAS, foi apresentado, na modalidade Pôster, no evento XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes ocorrido de 16 a 18 de novembro de 2017 no Transamerica Expo Center em São Paulo/SP.

São Paulo, 18 de novembro de 2017



*João Eduardo Nunes Salles*  
JOÃO EDUARDO NUNES SALLES  
Presidente do XXI Congresso da  
Sociedade Brasileira de Diabetes

*Sérgio Atala Dib*  
SÉRGIO ATALA DIB  
Presidente da Comissão Científica



# IUNS 21<sup>st</sup> ICN

## International Congress of Nutrition

### "From Sciences to Nutrition Security"

Buenos Aires, Argentina, 15-20 October 2017 - Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center  
[www.iuns-icn2017.com](http://www.iuns-icn2017.com)    [info@iuns-icn2017.com](mailto:info@iuns-icn2017.com)



## POSTER PRESENTATION

The IUNS 21st ICN 2017 Committees certify that the abstract

**144/1752 - Influence of food consumption in glycemic control and the cardiometabolic risk of children and adolescents with diabetes mellitus type 1.**

by the authors

**Marcia Regina Messaggi Gomes Dias, Camilla Kapp Fritz, Andreia Araújo Porchat de Leão, Luis Paulo Mascarenhas, Suzana Nesi França**

has been presented at the  
**IUNS 21<sup>st</sup> ICN International Congress of Nutrition,**  
 held at Buenos Aires,  
 from the 15<sup>th</sup> to the 20<sup>th</sup> of October, 2017

Buenos Aires, 20<sup>th</sup> of October, 2017

**Dr. Ángel Gil Hernández**  
 IUNS 21st ICN  
 Director of the Executive Committee

**Dr. J. Alfredo Martínez**  
 IUNS 21st ICN  
 Vice Chairperson of the Exec. Committee  
 IUNS Elect President

**Dr. J. Mabel Alicia Brígida Carrera**  
 IUNS 21st ICN  
 Chairperson of the Executive Committee